

テトロドトキシンの合成研究  
(Synthetic Study of Tetrodotoxin)

理学研究科  
物質分子系専攻

平成二十六年

真鍋 敦  
(Atsushi Manabe)

# Synthetic Study of Tetrodotoxin

Atsushi Manabe

## *abstract*

Tetrodotoxin (TTX) was originally isolated from the puffer fish, *Spherooides rubripes*, and is responsible for its toxicity. TTX is a highly functionalized zwitterion with an ortho acid and a cyclic guanidine and hemiaminal. The structure of TTX was independently elucidated by Hirata-Goto, Tsuda, and Woodward in 1964 and the absolute stereochemistry was determined using X-ray by Nitta *et al.* in 1970. TTX specifically inhibits voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels and has been widely used in neurophysiology and neuroscience. Significant efforts have been devoted to the total synthesis of TTX and its congeners. Since the first total synthesis of racemic TTX was reported by Kishi and Goto in 1972, several have been reported by Isobe and Nishikawa, Du Bois, and Sato.

This thesis consists of 4 chapters. Chapter 1 describes the isolation, structure feature, and biological activities of TTX and its congeners, previous total synthesis and synthetic research of TTX, and our synthetic strategy for TTX. Chapter 2 involves a trial of Diels–Alder (DA) reaction using dehydroamino acid ester and furan derivatives. We expected that DA product with high oxidative level and multi functionalities might be obtained by a combination of these substrates in one step. Novel cyclopropanation reaction was also described. This reaction proceeded without catalysts and solvents to give a highly functionalized cyclopropane with nitrogen-containing quaternary carbon center as a single diastereomer. In Chapter 3, DA reaction of nitroolefin with substituted furan was described. This reaction proceeded in regio- and stereoselective manner to afford the DA product with oxabicyclo[2.2.1]heptane skeleton. Chapter 4 described the synthesis of the key intermediate with carbon skeleton equal to TTX from DA product. The quaternary amino carbon center at C8a position was stereoselectively constructed by Tsuji–Trost reaction established in a model experiment. The synthesis of the key intermediate was achieved via a ring opening reaction of oxabicyclo[2.2.1]heptane skeleton.

## 略号表

Ac	Acetyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
Ar	aryl (substituted)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
Bu	Butyl
Bz	benzoyl
calcd	calculated
Cbz	benzyloxycarbonyl
CI	chemical ionization
CSA	10-camphorsulfonic acid
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
Et	ethyl
Epi	epimer
eq.	equivalent
ESI	Electrospray ionization
EWG	electron withdrawing group
FAB	fast atom bombardment
FTIR	fourier transform infrared spectroscopy
HRMS	high-resolution mass spectrum
<i>i</i>	iso-
IBX	2-iodoxybenzoic acid
Im	imidazole
<i>J</i>	coupling constant (in NMR)
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
K-selectride	potassium tri- <i>sec</i> -butylborohydride

LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
M	molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methansulfonyl, mesyl
MW	micro wave
<i>n</i>	normal
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl, nosyl
PCC	Pyridinium ChloroChromate
Ph	phenyl
Phth	phtharoyl
Piv	pivaloyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Py	pyridine
rt	room temperature
<i>sec</i>	secondary
s.m.	starting material
<i>t</i> , <i>tert</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy, free radical
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TS	transition state

Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
wt	weight

第一章 序論	1
1-1 テトロドトキシン	
1-2 合成例	
1-3 逆合成解析	
参考文献	
第二章 デヒドロアミノ酸エステルとフランとの DA 反応の試み	17
2-1 デヒドロアミノ酸エステルを用いた DA 反応の試み	
2-2 熱的シクロプロパン化反応	
実験項	
参考文献	
第三章 ニトロオレフィンを用いた DA 反応による オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築	47
3-1 置換基の種類、置換基パターンの調査	
3-2 オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築	
3-3 アミノフランによる量的供給	
実験項	
参考文献	
第四章 鍵中間体への誘導	64
4-1 含窒素 4 級炭素構築にむけたモデル基質による検討	
4-2 開環前駆体の合成	
4-3 オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の開環による鍵中間体への誘導	
4-4 鍵中間体の効率合成	
実験項	
参考文献	
Appendix	97
研究業績	102
謝辞	105

## 第一章：序論

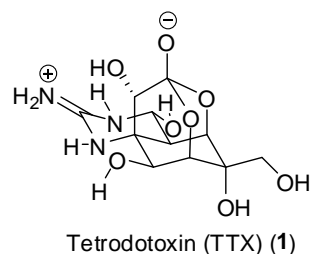
### 1-1 テトロドトキシン

#### テトロドトキシン

テトロドトキシン(TTX) (1)はフグ食中毒の原因物質である。日本では古くからフグ食文化が根付いているため、TTXによる食中毒がしばしば発生している。ヒトに対する TTX の致死量は 2 mg であり、マウス 1 万匹の致死量に相当している。<sup>1)</sup>フグ毒に関する研究は 19 世紀後半から開始され、最初の報告は 1895 年に遡る。田原らは 1909 年に毒成分を鉛塩として沈殿させ硫化水素で脱鉛することによって、TTX を単離した。フグの学名 *Tetraodontiformes* にちなんでテトロドトキシンと命名した。<sup>2)</sup>しかし、その複雑な構造や化学的不安定性から 1964 年まで構造決定にいたらなかった。津田、Woodward、Mosher らの 3 つの研究グループは、独自に TTX の構造を報告した。<sup>3)</sup>絶対立体配置は 1970 年、仁田らによって X 線結晶構造解析で決定された。<sup>4)</sup>TTX は東南アジアに生息しているフグだけでなく、オーストラリア沿岸のヒョウモンダコ<sup>5)</sup>、カリフォルニア産のイモリ<sup>6)</sup>、台湾や奄美大島産のツムジハゼ<sup>7)</sup>、コスタリカ産のカエル<sup>8)</sup>の他、巻き貝 (バイ貝、ボウシュウボラ貝)、ヒトデ (トゲモミジ貝)、エラコ (環形動物の一種)、ヒラムシ (扁形動物の一種)、ヤムシ (プランクトンの一種)、ヒメモサズキ (海藻の一種)、ナンヨウブダイ、アオブダイ (魚類)から次々に発見されている。フグ毒の含量は個体や地域によって異なる。TTX はフグ自身ではなく共生微生物が生産し、フグの体内に蓄積されていることが近年の研究から明らかになっている。実際に松居らは人工的に飼育したフグが無毒であることを明らかにした。<sup>9)</sup>このような背景のもと TTX の生産菌の同定も進められている。<sup>10)</sup>

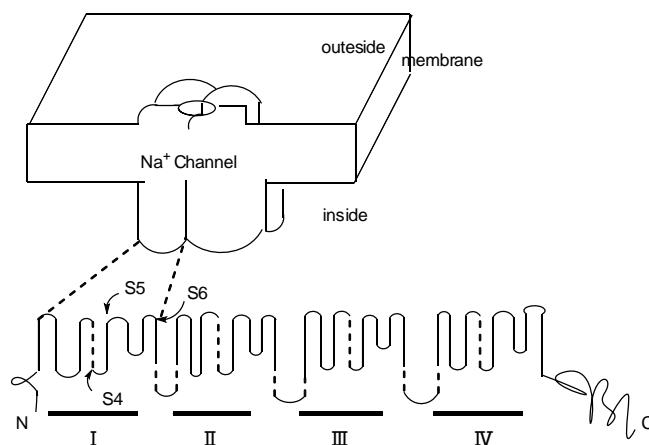
#### TTX の構造と生理活性

TTX はジオキサアダマンタン骨格に官能基が密集した特異な骨格中に含窒素 4 級炭素を含む 9 つの不斉中心を持つ。加えて環状グアニジン、オルソ酢酸エステル、5 つの水酸基等の高極性官能基を備えている。天然物として最も複雑な分子の一つとなっている(Figure 1-1)。



**Figure 1-1.** Structure of TTX

TTX はナトリウムイオンチャネルを特異的に阻害する。イオンチャネルは細胞外から細胞内へのナトリウムイオンの流入量を調節する膜タンパク質であり、ポア、イオン選択フィルター、ゲート、電圧センサーの 4 つの機能単位から構成されている。これらのうち、ポアとイオン選択フィルターはイオン透過機構を決定し、ゲートと電圧センサーはそれぞれチャネルの扉と開閉の制御という役割を持つ。チャネルは、開閉がアゴニストにより制御されるリガンド作動性チャネルと膜電位で制御される電位依存性チャネルに分類される。ナトリウムイオンチャネルは後者に属しており、神経、筋などの興奮性細胞に存在し活動電位の開始及び伝搬において重要な役割を果たしている。ナトリウムイオンチャネルは 6 つの膜貫通セグメント S1-S6 からなる 4 つのリピート構造で構成されている(Figure 1-2)。<sup>11)</sup>チャネル毒素の結合位置により計 6 つの site が存在しており、site 2 に結合する化合物として veratridine, batrachotoxin, grayanotoxin、site 3 には $\alpha$ -scorpion toxin, sea-anemone toxin, spider toxin が、site 4 には $\beta$ -scorpion toxin が、site 5 には brevetoxin, ciguatoxin が、site 6 に対しては $\delta$ -conotoxin が知られている。TTX は S5 と S6 のつなぎ目(site 1)に結合し、ナトリウムイオンの流入を阻害する。このように TTX はイオンチャネルの機構解明のための重要な研究ツールとして用いられ、神経生理学、神経化学分野の発展に貢献してきた。<sup>12)</sup>



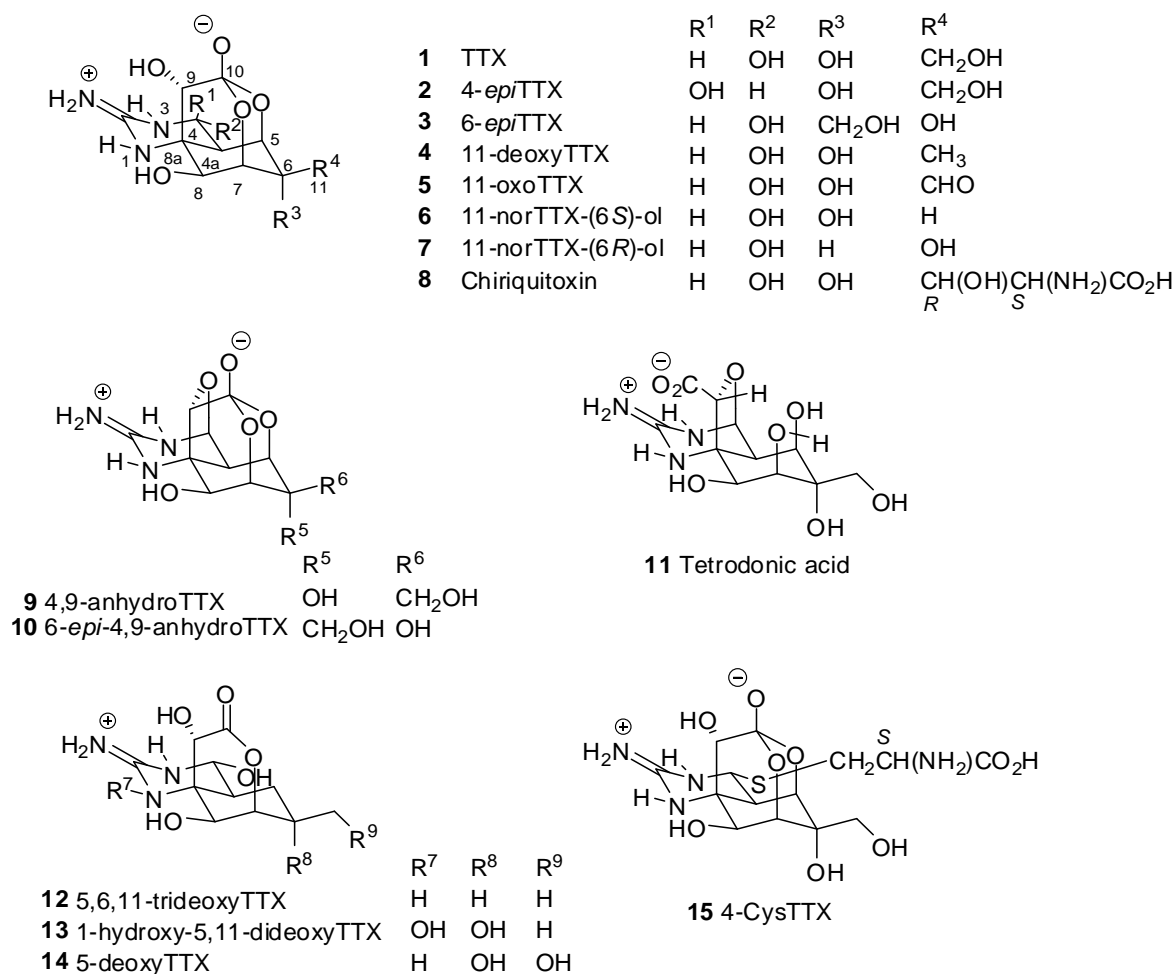
**Figure 1-2. Model of Na<sup>+</sup> ion channel**

### TTX の類縁体と生理活性

TTX の類縁体が様々な生成物から単離されている(Figure 1-3)。以下に 2005 年までの単離例を示す。4-*epi*TTX (**2**)、4,9-anhydroTTX (**9**)と Tetrodonic acid (**11**)の 3 種<sup>13)</sup>、6-*epi*TTX (**3**)と 11-deoxyTTX (**4**)<sup>14)</sup>、11-oxoTTX (**5**)<sup>15)</sup>、11-norTTX-(6*S*)-ol (**6**)<sup>16)</sup>、11-norTTX-(6*R*)-ol (**7**)<sup>17)</sup>、5,6,11-deoxyTTX (**12**)<sup>18)</sup>が、日本産のコモンフグ *Takifugu poecilonotus* とヒガンフグ *Takifugu pardalis* の肝臓、沖縄産のイモリ *Cynops ensicanda*、ミクロネア産のコクテンフグ *Arothron nigropunctatus*、沖縄産のコクテンフグ *Arothron nigropunctatus*、クサフグ *Takifugu niphobles* の肝臓、下関産のコモンフグ *Fugu poecilonotus* の卵巣から安元らによってそれぞれ単離された。この他にもコスタリカ産の矢毒蛙 *Atelopus chiriquiensis* の皮膚から TTX の 11 位に glycine が



置換した Chiriquitoxin (**8**)が<sup>19)</sup>、日本産のイモリ *Cynops pyrrhogaster* の皮膚から 6-*epi*-4,9-anhydro (**10**)が<sup>20)</sup>、イモリ *Taricha granulosa* から初の N-hydroxy 体である 1-Hydroxy-5,11-dideoxyTTX (**13**)が<sup>21)</sup>、コガネガエル *Brachycephalidae* から 5-deoxyTTX (**14**)が単離されている。<sup>22)</sup>2005 年には初の硫黄置換アナログとして(4*S*)-CysteinyllTTX (**15**)が単離され、*Fugu pardalis* の肝臓におけるシステイン結合体を経由した TTX の代謝経路が提唱された。<sup>23)</sup>これ以降も様々な生物から新規の類縁体が見出されており、現在では計 26 種もの類縁体の存在が明らかになっている。<sup>24)</sup>



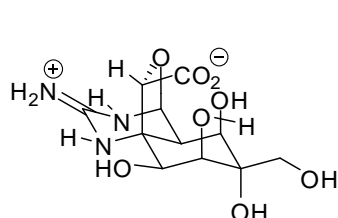
**Figure 1-3.** Structures of TTX congeners

TTX と類縁体の放射性標識体を用いた結合活性試験が安元らによって報告されている。<sup>25)</sup>具体的には Saxitoxin (SXT)の放射性標識体との競合実験により、ナトリウムイオンチャネルを豊富に含むラット脳のシナプス膜に対する平衡解離定数を算出することで活性が評価された(Table 1-1)。類縁体 **16–18** は TTX から誘導された非天然型のアナログである。水酸基が欠落すると、活性は 10~20 分の 1 に低下した (entries **4, 6, 7**)。また、オルソ酢酸エステルが開裂すると活性は著しく低下した(**11, 16**)。さらに 6, 11 位の 2 つの水酸基とオルソ酢酸エステルが欠落した 5,6,11-トリデオキシ TTX (**12**)は、活性が 3000 分の 1 以下にまで低下した。このこ

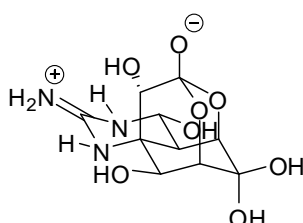
とから、6、11 位の水酸基とオルソ酢酸エステル部位がチャネルタンパク質のカルボン酸残基と水素結合を形成することが活性発現に重要であることが示唆された。これらの結果は、Kao らの報告とも一致している。<sup>26)</sup>水酸基の立体化学も重要であり、*epi* 体では 20~40 分の 1 に低下した(entries **2**, **3**)。TTX-8-*O*-hemisuccinate (**18**)は約 400 分の 1 に活性が低下した。これはカルボン酸側鎖がグアニジン部位と分子内で塩を形成することでナトリウムイオンチャネルとグアニジン部位との結合が阻害されたためと考えられている。いくつかの類縁体は TTX よりもやや強い活性を示し、いずれも 11 位が化学修飾を受けたものとなっている(entries **5**, **8**, **17**)。

**Table 1-1.** [<sup>3</sup>H]STX binding inhibition activities of TTX and its congeners

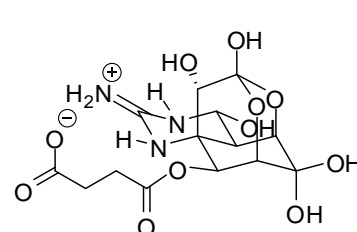
entry	compounds	$K_0$ (nM)	$\gamma$
<b>1</b>	TTX	$1.8 \pm 0.1$	<b>1</b>
<b>2</b>	4- <i>epi</i> -TTX	$39 \pm 3$	<b>38</b>
<b>3</b>	6- <i>epi</i> -TTX	$68 \pm 10$	<b>22</b>
<b>4</b>	11-deoxyTTX	$37 \pm 2$	<b>21</b>
<b>5</b>	11-oxoTTX	$1.5 \pm 0.2$	<b>0.8</b>
<b>6</b>	11-norTTX-6(S)-ol	$23 \pm 1$	<b>13</b>
<b>7</b>	11-norTTX-6(R)-ol	$31 \pm 3$	<b>17</b>
<b>8</b>	Chiriquitoxin	$1.0 \pm 0.1$	<b>0.6</b>
<b>9</b>	4,9-anhydroTTX	$180 \pm 10$	<b>100</b>
<b>11</b>	Tetrodonic acid	>3600	>2000
<b>12</b>	5,6,11-trideoxy	>5000	>3000
<b>16</b>	TTX-11-carboxylic acid	>2300	>1300
<b>17</b>	11-norTTX-6,6-diol	$1.6 \pm 0.1$	<b>0.9</b>
<b>18</b>	TTX-8- <i>O</i> -hemisuccinate	>380	>210



**16** TTX-11-carboxylic acid



**17** 11-norTTX-6,6-diol



**18** TTX-8- *O*-hemisuccinate

$K_0$  = the equilibrium dissociation constant for the interaction of TTX and its congeners with the rat synaptic membrane by measuring the decreasing concentration of [<sup>3</sup>H]STX binding to the Na<sup>+</sup> ion channel

$$\gamma = K_0 (\text{TTX congener}) / K_0 (\text{TTX})$$

これまで述べたように TTX を用いた様々な研究が展開されてきた。一方で、その生合成経路の解明や TTX を凌駕する高活性リガンドの創製など、今なお取り組むべき課題は残されている。したがって、これらの研究ツールとして有用な TTX を合成することは大きな意義があると考えられる。しかしながら、その複雑な構造故に過去の全合成では多くの工程数を要している。これについては次節で述べる。

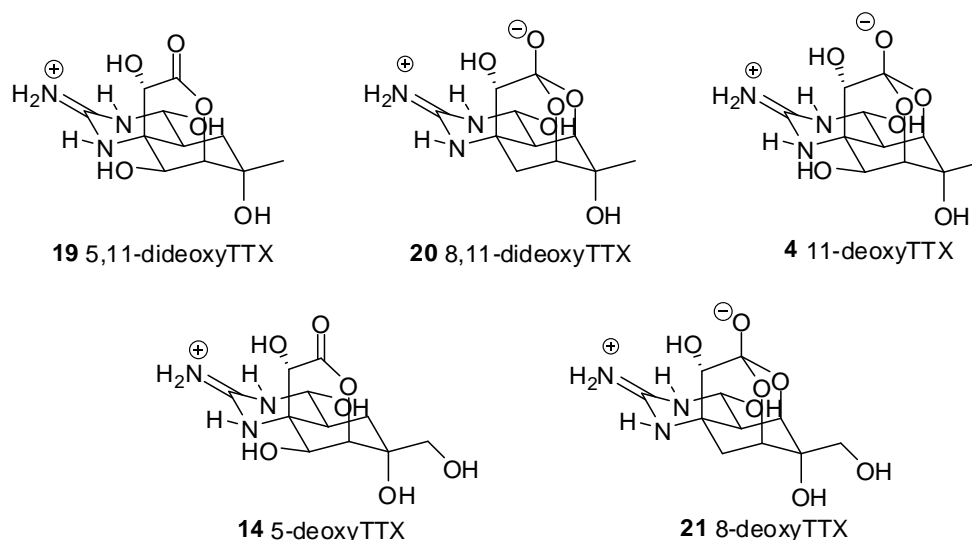
## 1-2 合成例

### 全合成

1972 年に後藤、岸らによって初めてラセミ体の TTX の全合成が達成された。<sup>27)</sup>それ以後、多くの合成化学者たちによって光学活性体の全合成研究が行われた。その結果、約 30 年経過した 2000 年代に磯辺、西川ら、Du Bois ら、そして佐藤らによって光学活性体の全合成が達成された。以下にこれら 3 つの研究グループによる全合成、及びその他の合成研究例を示す。

#### 磯部、西川らの全合成

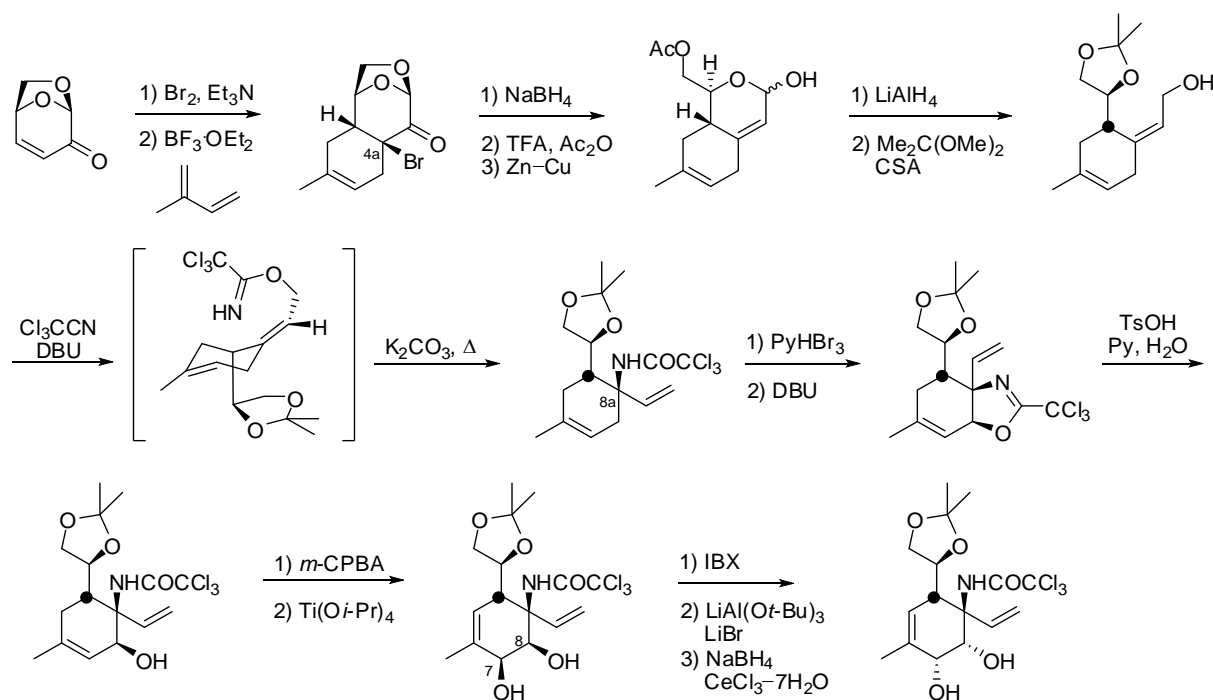
磯部、西川らは 2003 年に初の光学活性体の全合成を達成した。<sup>28)</sup>当時全合成は 70 段階以上を要したが、2004 年に約 30 段階短縮した効率的合成を報告している。<sup>29)</sup>あわせて天然及び非天然型の TTX 類縁体合成も数多く報告している。1999 年に 5,11-dideoxyTTX (**19**)<sup>30)</sup>、2002 年に 8,11-dideoxyTTX (**20**)<sup>31)</sup>、11-deoxyTTX (**4**)<sup>32)</sup>、2014 年に 5-deoxyTTX (**14**)と 8-deoxyTTX (**21**)の全合成を相次いで報告した(Figure 1-4)。<sup>33)</sup>以下に 2004 年に報告された改良経路による TTX の全合成を示す。



**Figure 1-4.** Structures of deoxyTTXs

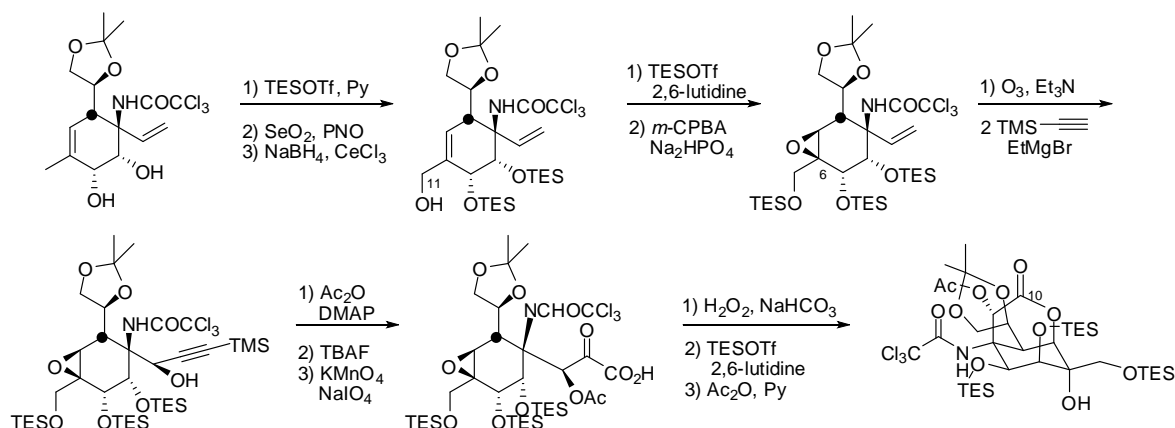
Overmann 転位と Diels-Alder (DA)反応を鍵反応として、高い酸化段階を満足するシクロヘキセンクロカーバメートへと導いている。Levogluosenone から得られるブromo体とブタジエンとの Diels-Alder 反応により、10 位を除く全ての炭素を満足するシクロヘキセン体を立体選択的に合成した(Scheme1-1)。この際、Levogluosenone の不斉が 4a 位に転写されている。シクロヘキセン体から 5 段階を経て得られるアリルアルコール体に対して、炭酸カリウムを用いる条件を適用することにより、Overmann 転位が進行し含窒素 4 級炭素を立体選択的に構築した。この際、トリクロロアセトイミデート部分とアセトニド側鎖との 1,3-allylic strain の

小さい遷移状態を経て転位が進行することで、望む立体化学をもつ転位生成物が得られたと考察している。転位体の3置換オレフィンに対して臭素を付加させた後、DBUで処理することでアリルブロマイドの生成と分子内  $S_N2'$  反応によって8位に水酸基を導入した。続いて、エポキシドの転位反応を用いて7位に水酸基を導入した。7位および8位の水酸基の立体化学はTTXのそれとは逆であったので、酸化、還元を経ることで望むの立体化学を有するジオール体に誘導した。



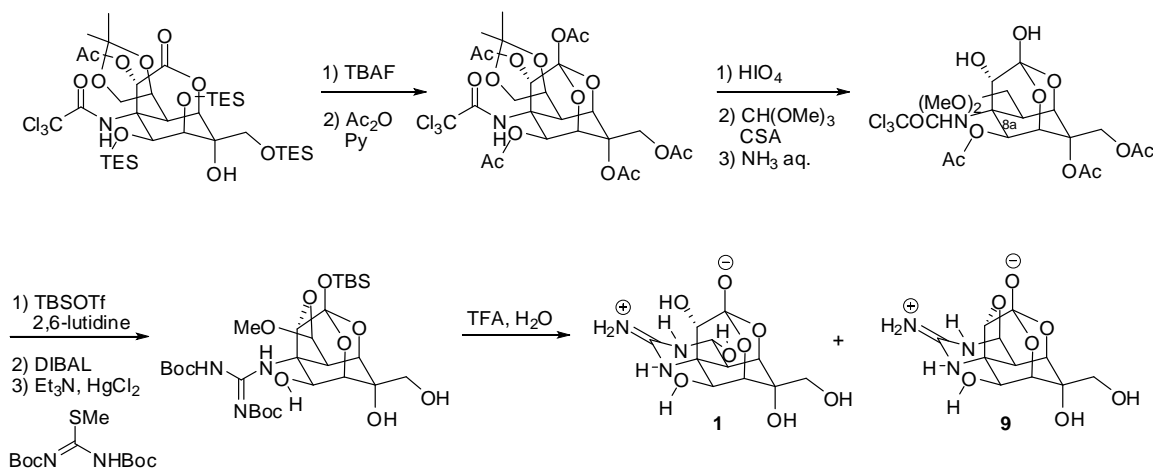
**Scheme 1-1.** Construction of cyclohexene core

続いて $\delta$ -ラクトンの構築を行っている(Scheme1-2)。二酸化セレンによるアリル位酸化により11位に水酸基を導入し、続いて *m*-CPBA を用いた立体選択的なエポキシ化により、6位の4級炭素を構築した。オゾン分解によりビニル基をアルデヒドへ変換した後に10位のC1ユニット等価体として、アルキンを導入した。酸化的開裂により得られたケトカルボン酸を塩基性条件に付すことで、エポキシドに対する分子内  $S_N2$  反応が進行し、5位の水酸基を立体選択的に構築した。



**Scheme 1-2.** Construction of  $\delta$ -lactone

最後にグアニジンを導入することで全合成を達成している(Scheme 1-3)。保護基の脱着と超原子価ヨウ素による 1,2-ジオールの酸化的開裂を経てアセタール体を得た。8a 位の窒素原子をアミジン化した後 TFA で処理することにより、環状ヘミアミナルの形成と保護基の除去を一挙に行うことで TTX (1)と 4,9-anhydroTTX (9)の全合成を達成した。

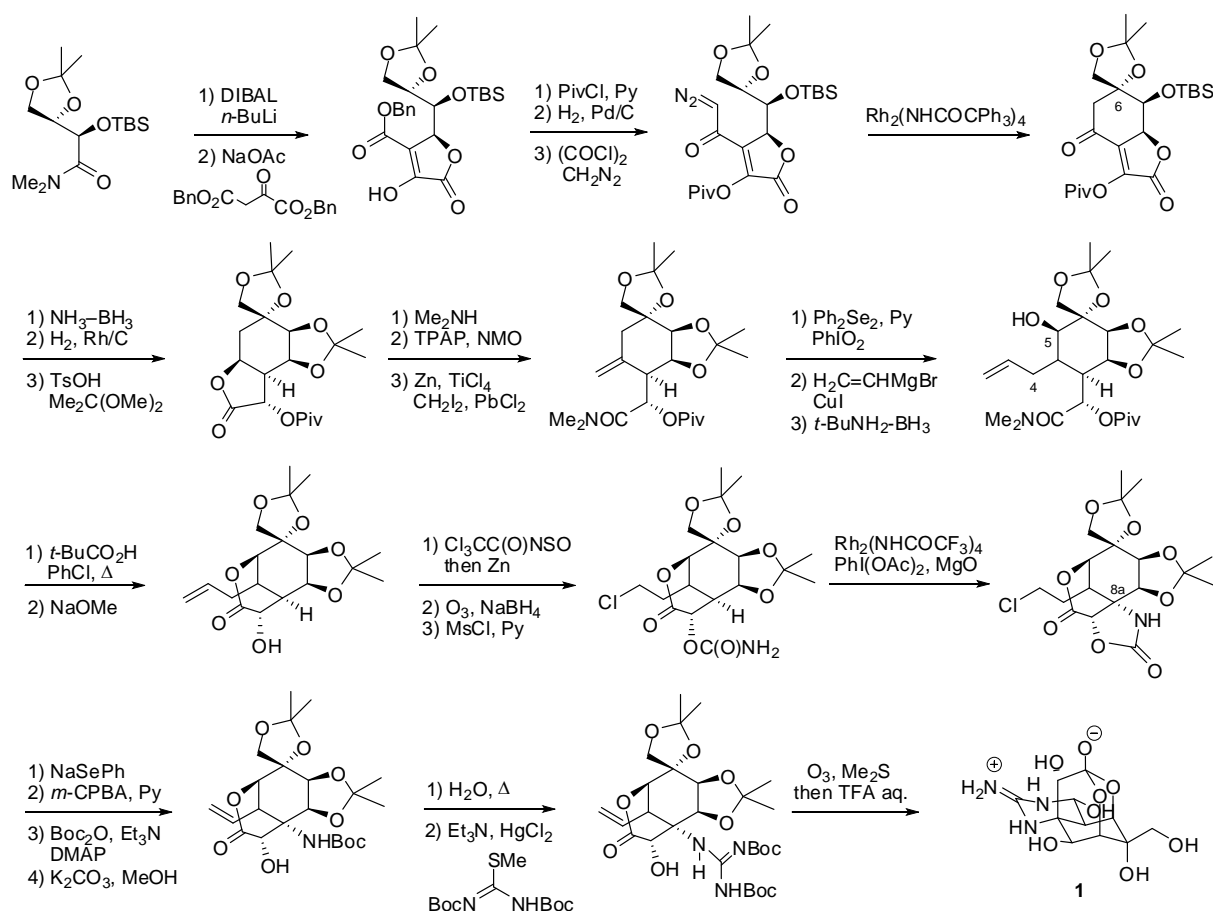


**Scheme 1-3.** Total synthesis of 1

Du Bois らの全合成<sup>34)</sup>

Du bois らは 2003 年に独自に開発したカルベン C-H insertion 反応による 6 位と 8a 位の 2 つの 4 級炭素の立体選択的な構築を鍵とした全合成を報告している(Scheme 1-4)。D-isoascorbic acid から誘導したアミド体を出発物質に用いて、アルドール反応とジアゾ化反応を含む 5 段階で C-H insertion 前駆体を得た。 $\text{Rh}_2(\text{NHCOCPh}_3)_4$  触媒存在下 C-H insertion 反応が進行し、6 位の 4 級炭素の立体化学を制御するとともにシクロヘキサン骨格を構築した。4 位の C1 ユニット等価体と 5 位の水酸基の導入を行い、2 度目の C-H insertion 前駆体へと導いた。酸化剤の共存下  $\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$  触媒を用いることで 8a 位の含窒素 4 級炭素の立体選択的構築に成功している。先に導入した C1 ユニットのクロロエチル基をビニル基とし、アミジン化、オゾン酸化によるヘミアセタールへの変換、最後に全ての保護基を酸性条件下で除去することで

**1** の全合成を達成した。

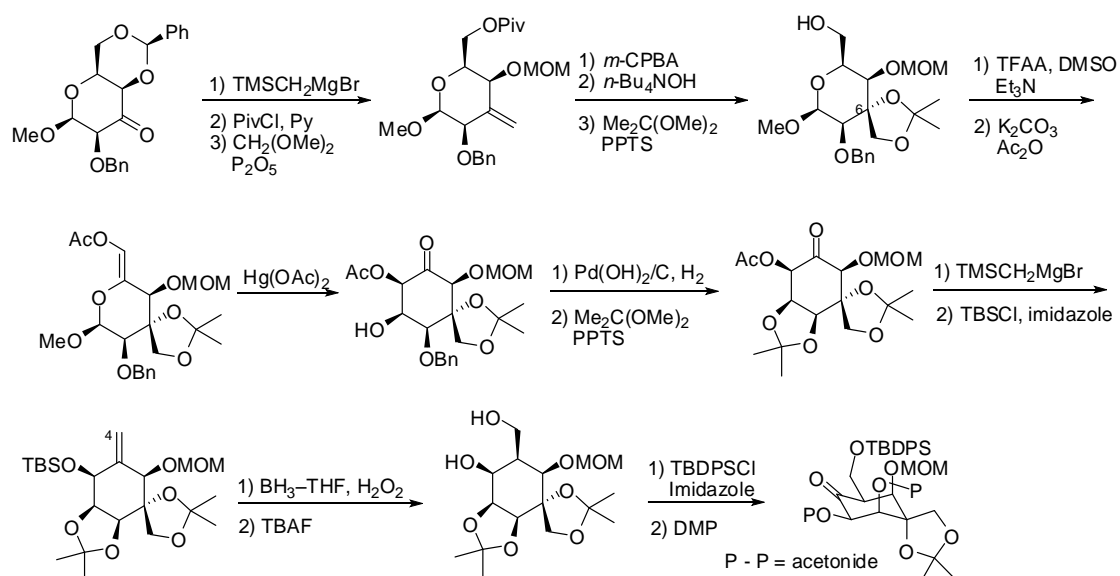


**Scheme 1-4.** Du Bois's total synthesis of **1**

佐藤らの全合成

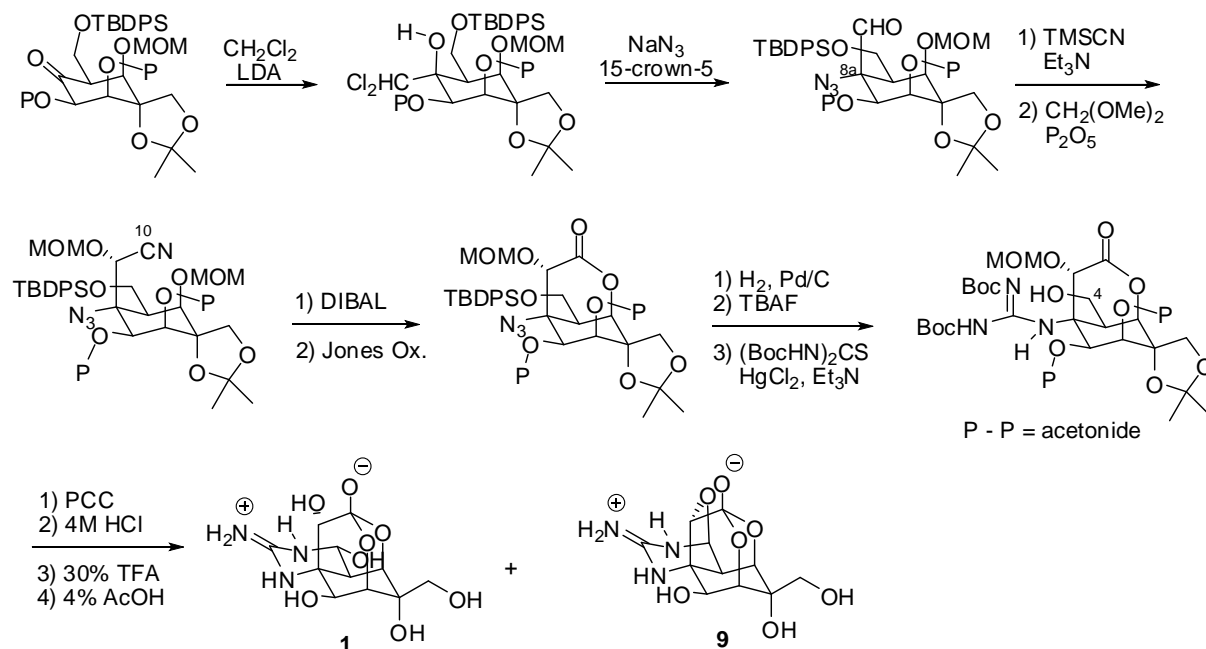
2005 年に佐藤らは *myo*-inositol からラセミ体の **1** の全合成を報告している。<sup>35)</sup> また、2008 年にはラセミ体の際の合成中間体を D-glucose から誘導することで、光学活性体の全合成も達成している。<sup>36)</sup> さらに、2010 年に Petasis-Ferrier 転位を鍵とした効率的な全合成を報告している。<sup>37)</sup> 以下に改良全合成経路を示す。

**1** の 6 位と 8a 位の 4 級炭素はエオキシオレフィンに対するエポキシ化と  $\text{LiCHCl}_2$  のケトンへの付加によって立体選択的に構築している (Scheme 1-5)。既知の手法により D-glucose から 4 段階で誘導したケトン体を Peterson 反応に付すことで *exo*-オレフィン化した。*m*-CPBA を用いたエポキシ化により、6 位の 4 級炭素の立体化学を制御するとともにジオールを構築後、エノールエーテル化することで Petasis-Ferrier 転位前駆体を得た。 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  存在下、転位反応が進行しクロヘキサノン骨格の構築に成功している。Peterson 反応による 4 位の C1 炭素の伸長に続く、ไฮドロボレーションにより 4a 位の立体を制御した後、3 段階を経てケトン体に誘導している。



**Scheme 1-5.** Construction of cyclohexanone core

次に 8a 位の含窒素 4 級炭素と 10 位の C1 ユニットを導入している(Scheme 1-6)。ケトン体に対する  $\text{LiCHCl}_2$  の付加後、クラウンエーテル存在下  $\text{NaN}_3$  と反応させることで含窒素 4 級炭素を立体選択的に構築した。生じたアルデヒド体に対し、シアノ基を付加させることで 10 位の C1 炭素を導入後、3 段階でラクトン体へ誘導した。最後にアミジン化、4 位の水酸基のアルデヒドへの酸化、及び酸性条件下で全ての保護基を除去することにより **1** の全合成を達成している。

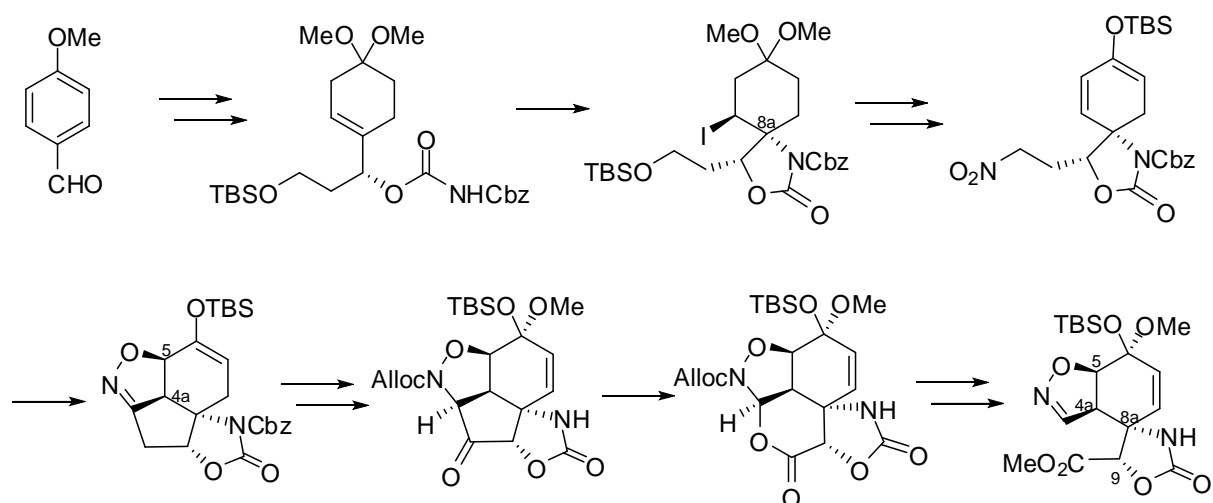


**Scheme 1-6.** Sato's total synthesis of TTX

## 合成研究

福山らの研究<sup>38)</sup>

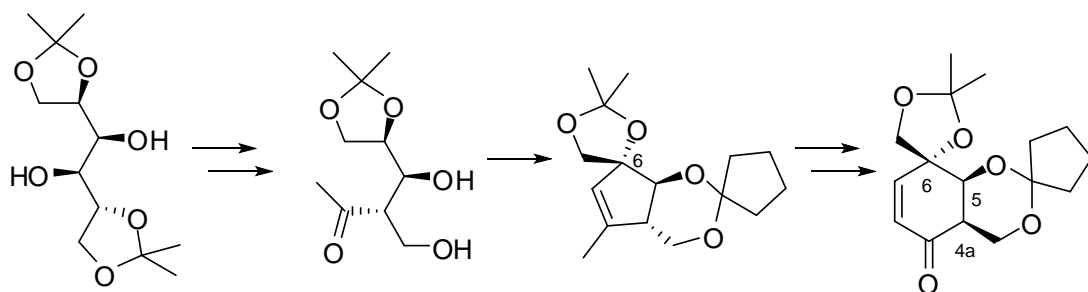
2度の分子内環化反応による、**1**の $\delta$ -ラクトン部位に相当する4a、5、8a、9位の4連続不斉中心の立体選択的構築を鍵とした合成研究を報告している(Scheme 1-7)。p-アニスアルデヒドから数工程で誘導したカーバメート体のヨードアミノ環化反応により、8a位の含窒素4級炭素を立体選択的に構築している。続いて8a位の立体化学を利用した基質制御によるニトロ体の1,3-双極子付加環化反応により4a位と5位の連続不斉中心の構築を達成している。



**Scheme 1-7.** Fukuyama's synthetic research of **1**

Taber らの研究<sup>39)</sup>

既知の1,2,5,6-di-isopropylidene-D-mannitolをキラルな出発原料として用い、**1**の4a、5、6位に相当する立体化学を制御したシクロヘキセンノン体の合成を報告している(Scheme 1-8)。原料から数段階で誘導したケトン体のアルキリデンカルベン(C-H)挿入反応に続く、環拡大反応により、6位の4級炭素の立体化学を制御するとともにシクロセキセン骨格の構築に成功している。4a位のエピメリ化を経ることで望む立体化学をもつシクロヘキセンノン体を合成している。

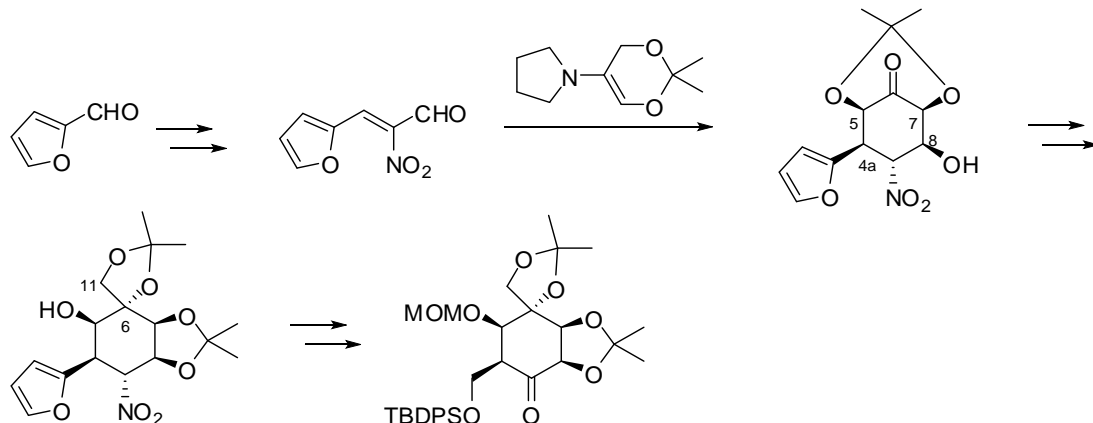


**Scheme 1-8.** Taber's synthetic research of **1**



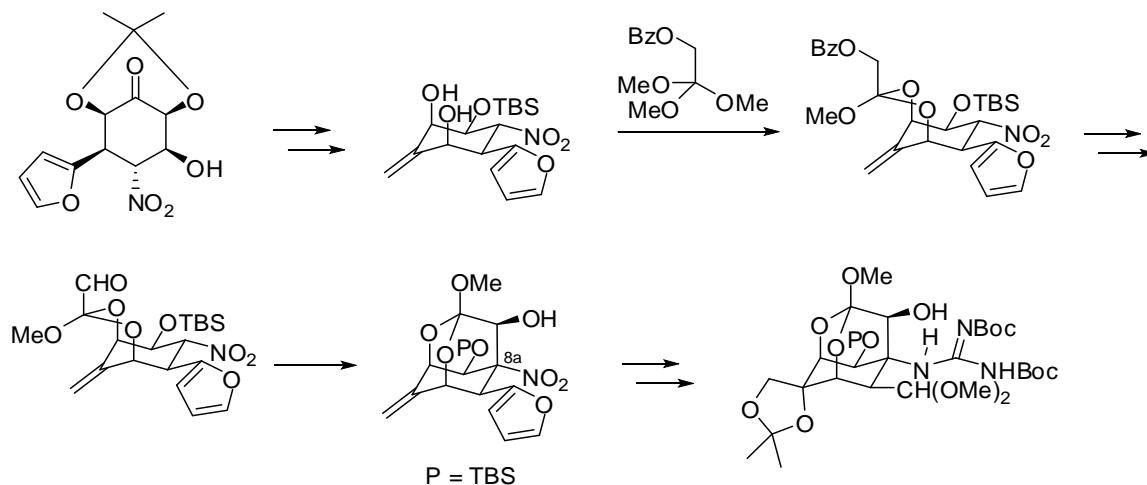
Alonso らの研究<sup>40)</sup>

フルフラールを出発原料として用い、佐藤らの全合成における合成中間体の効率的合成を報告している(Scheme 1-9)。フルフラールから数工程で合成したエナールとエナミン誘導体との[3+3]環化付加反応により、4a、5、7、8 位の立体化学を一挙に制御するとともにシクロヘキサノン骨格を構築している。得られたシクロヘキサノン体のケトン基を足がかりとした 11 位の C1 炭素の伸長と 6 位の立体化学の構築を経て、佐藤らの中間体へ誘導している。



**Scheme 1-9.** Formal synthesis of **1**

上記の中間体を用いた独自の合成研究も報告しており、ジオキサアダマンタン骨格の構築に成功している(Scheme 1-10)。<sup>41)</sup>具体的には、ケトン中間体から誘導したジオール体のオルトエステル化に続く分子内 Henry 反応により、8a 位の窒素 4 級炭素を含むジオキサアダマンタン骨格の構築に成功している。数工程の官能基変換の後、グアニジン基を導入している。

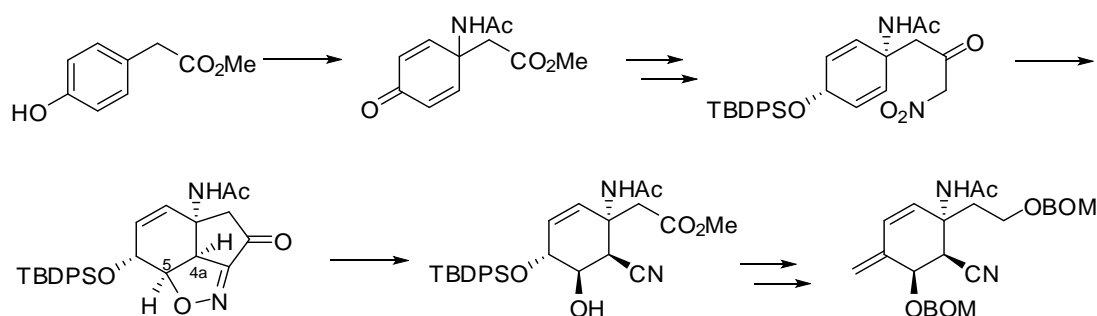


**Scheme 1-10.** Alonso's synthetic research of **1**

Ciufolini らの研究<sup>42)</sup>

高い酸化段階を備えたシクロヘキサノン等価体であるフェノールエステルを原料にすえた合成を報告している(Scheme 1-11)。フェノール体に対する酸化的アミド化により、窒素官能基

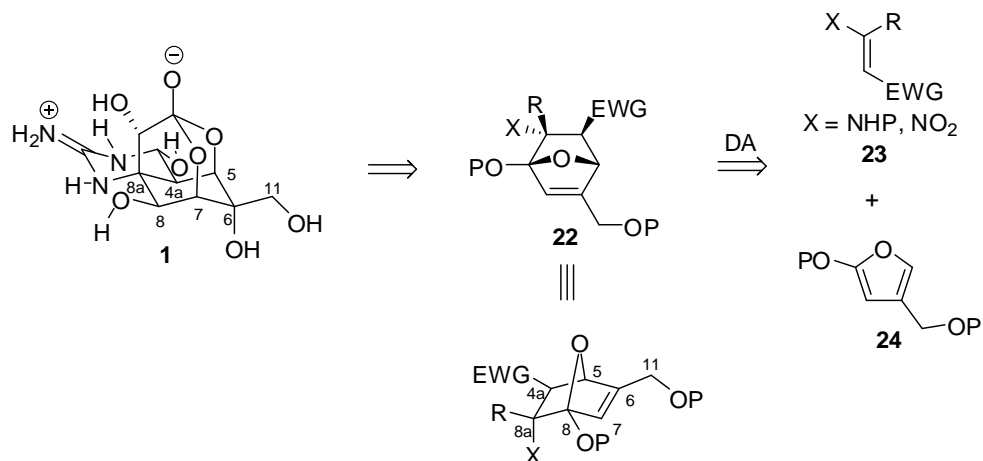
を導入している。続いて、含窒素 4 級炭素の立体化学を足がかりとした分子内付加環化反応により、4a、5 位の連続不斉中心の構築に成功している。得られたイソオキサゾリンの求核的フラグメンテーションにより、シアン体へ誘導している。



**Scheme 1-11.** Ciufolini's synthetic research of **1**

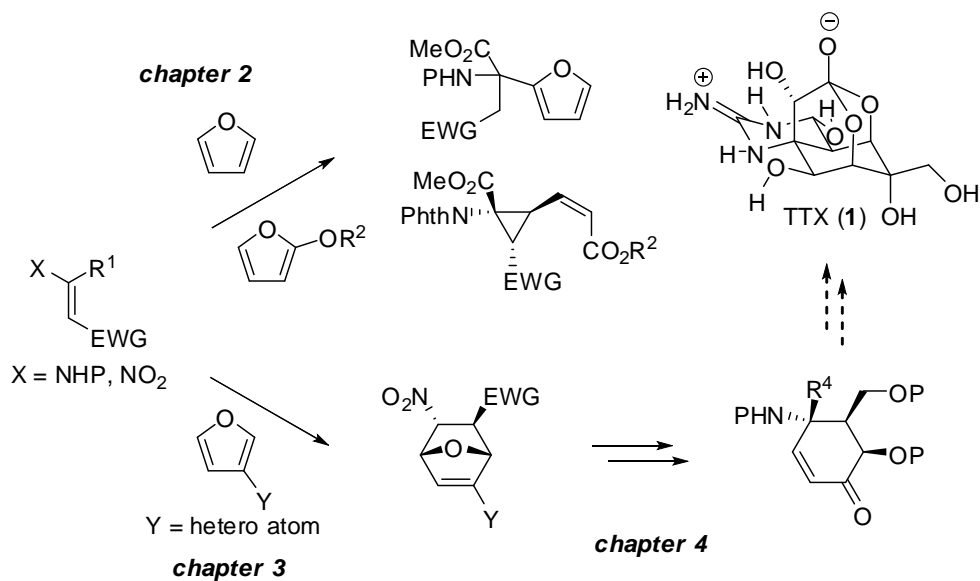
### 1-3 逆合成解析

1-2 で示した全合成、合成研究においては含窒素 4 級炭素を含む炭素骨格構築に伴う酸化還元段階や保護基の脱着過程、オルソ酢酸エステルの構築、水酸基の導入に多段階を要した。その結果、報告された全合成においてはいずれも多く工程数を必要としている。したがって、効率的な全合成を達成するためには、炭素炭素結合形成反応や保護基の脱着、酸化段階の調整、官能基変換の段階をいかに効率化できるかが重要となる。そこで、**1** がシクロヘキサンコアを有していることに着目し、4 連続不斉中心を制御するとともに **1** の母格を組み上げることが可能な DA 反応を鍵反応にすえた合成計画をたてた。反応基質であるジエノフィルとして含窒素電子不足オレフィンを用い、ジエンとしてはフランを用いることとした。前者はすでに窒素官能基を有しており、合成半ばから終盤においてしばしば困難とされる窒素官能基の導入並びに、含窒素 4 級炭素の構築を回避することができる。また、後者は分子内部に酸素原子が内在しているために、反応が進行すれば酸化段階の高い環化付加体が得られる。加えて、その付加体はオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を持つことから、それ以降の化学変換に対して基質制御による立体選択的な変換にも期待できる。これらの利点を考慮し、合成中間体として高度に官能基化されたオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン化合物 **22** を想定した (Scheme 1-12)。 **22** は含窒素電子不足オレフィン **23** とフラン **24** との DA 反応により、理論上わずか 1 段階で合成可能である。 **22** は 8a 位の含窒素 4 級炭素を含む **1** の全ての炭素骨格を満足し、かつ酸素官能基導入のための酸化段階も十分に保持している。したがって **22** を合成することができれば、より短段階で全合成を達成できると考えた。しかしながら、デヒドロアミノ酸エステルを用いた DA 反応の例は乏しく、フランとの組み合わせは前例のない取り組みとなる。また、ニトオレフィンとフランとの DA 反応もこのような置換基パターンでの反応例はなく、調査の結果次第では一部のアルキル側鎖、酸素官能基の段階的導入を必要とする可能性も考えられた。



**Scheme 1-12.** Synthetic plan for **1**

上記の作業仮説に基づき、含窒素電子不足オレフィンとフランとの DA 反応を鍵とした TTX (**1**)の合成研究を試みた。本論は計四章から成り、第二章でデヒドロアミノ酸エステルとフランとの DA 反応の試みおよび、その過程で見出したシクロプロパン化反応について、第三章ではニトロオレフィンとフランとの DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築、第四章では DA 生成物を用いた鍵中間体への誘導について述べる(Scheme 1-12)。



**Scheme 1-12.** Outline

## References for Chapter 1

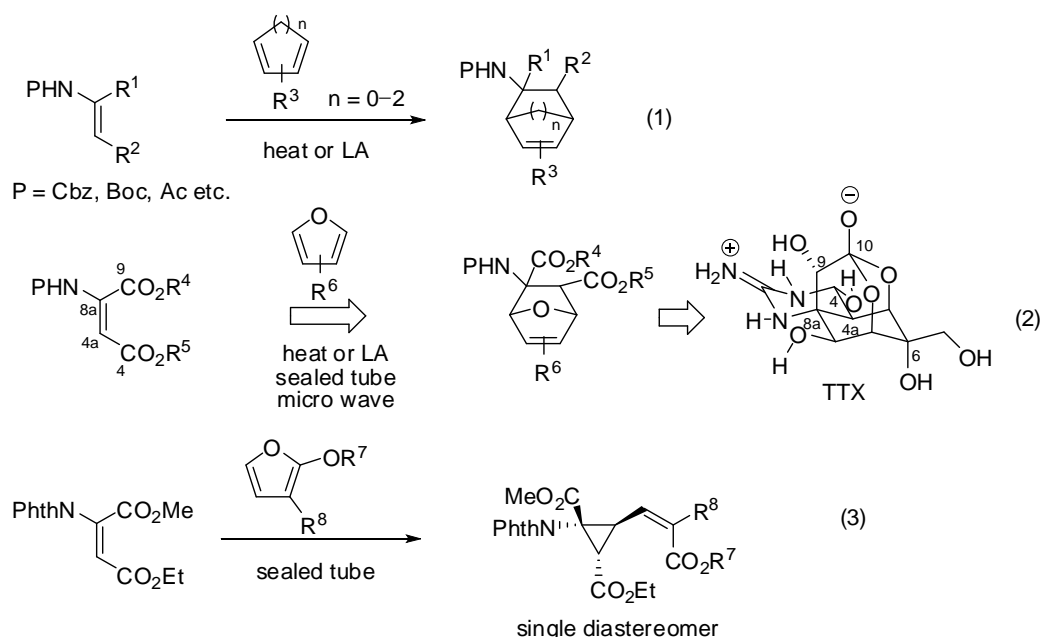
- 1) (a) Bane, V.; Lehane, M.; Dikshit, M.; O’Riordan, A.; Furey, A. *Toxins* **2014**, *6*, 693-755. (b) Noguchi, T.; Onuki, K.; Arakawa, O. *ISRN Toxicol.* **2011**, *2011*, 1-10.
- 2) Tahara, Y. *Pharm. Soc. Japan.* **1909**, *29*, 587-625.
- 3) (a) 後藤俊夫、高橋徹、岸義人、平田義正、**1964**, *85*, 508-511. (b) Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088. (c) Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Sakai, K.; Tamura, C.; Akamatsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1357-1374. (d) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49-74. (e) Mosher, H. S.; Fuhman, F. A.; Buchwald, H. D.; Fisher, H. G. *Science* **1964**, *144*, 1100-1110.
- 4) Furusaki, A.; Tomie, Y.; Nitta, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3332-3341.
- 5) Sheumack, D. D.; Howden, M. E. H.; Spence, I.; Quinn, R. J. *Science* **1978**, *199*, 188-189.
- 6) Brown M. S.; Mosher, H. S. *Science* **1963**, *140*, 295-296.
- 7) Noguchi, T.; Hashimoto, Y. *Toxicon* **1973**, *11*, 305-307.
- 8) Kim, Y. K.; Brown, G. B.; Mosher, H. S. *Science*, **1975**, *189*, 151-152.
- 9) (a) Noguchi, T.; Arakawa, O.; Takatani, T. *Comp. Biochem. Phys. D* **2006**, *1*, 153–157. (b) Kono, M.; Matsui, T.; Furukawa, K.; Yotsu-Yamashita, M.; Yamamori, K. *Toxicon* **2008**, *51*, 1269–1273. (c) 清水千秋、松井隆、佐藤英雄、山森邦夫、海洋科学、**1984**, *16*, 560.
- 10) (a) Yang, G.; Xu, J.; Liang, S.; Ren, D.; Yan, X.; Bao, B. *Toxicon* **2010**, *56*, 324–329. (b) Wang, X. J.; Yu, R. C.; Luo, X.; Zhou, M. J.; Lin, X. T. *Toxicon* **2008**, *52*, 55–61. (c) Croci, L.; Cozzi, L.; Suffredini, E.; Ciccaglioni, G.; Toti, L.; Milandri, A.; Ceredi, A.; Benzi, M.; Poletti, R. *Harmful Algae* **2006**, *5*, 266–274. (d) Shimizu, U.; Tsukamoto, K.; Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M. *Intern. J. Sys. Bac.* **1990**, *40*, 331-336. (e) Yasumoto, T.; Yasumura, D.; Yotsu-Yamashita, M.; Michishita, T.; Endo, A.; Kotaki, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 793-795. (f) Yotsu-Yamashita, M.; Yamazaki, T.; Meguro, M.; Endo, A.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1987**, *25*, 225-228.
- 11) (a) Noda, M.; Shimizu, S.; Taneda, T.; Takai, T.; Kayano, T.; Ikeda, T.; Takahashi, H.; Nakayama, H.; Kanaoka, Y.; Minamino, N.; Kanagawa, K.; Matsuo, H.; Raftery, A. M.; Hirose, T.; Inayama, S.; Hayashida, H.; Miyata, T.; Numa, S. *Nature* **1984**, *312*, 121-127. (b) Nakayama, H. *Brain Medical* **1993**, *5*, 17.
- 12) For reviews: (a) Yotsu-Yamashita, M. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **2001**, *20*, 51-66. (b) Wood, J. N.; Baker, M. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 17-21. (c) Cestele, S.; Catterall, W. A. *Biochimie* **2000**, *82*, 883-892. (d) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Pergamon: Oxford, UK, 1999; Vol. 8, p 480. (e) Yotsu-Yamashita, M.; Sugimoto, A.; Takai, A.; Yasumoto, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 1688-1696.
- 13) Nakamura, M.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1985**, *23*, 271-276.
- 14) Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M.; Murata, M.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2344-2345.

- 15) Khora, S. S.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4393-4394.
- 16) Yotsu-Yamashita, M.; Hayashi, Y.; Khora, S. S.; Sato, S.; Yasumoto, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 370-371.
- 17) Endo, A.; Khora, S. S.; Murata, M.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4127-4128.
- 18) Yotsu-Yamashita, M.; Yamagishi, Y.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9329-9332.
- 19) Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T.; Kim, H.; Kao, Y. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3187-3190.
- 20) Tsuruda, K.; Arakawa, O.; Kawatsu, K.; Hamano, Y.; Takatani, T.; Noguchi, T. *Toxicon* **2002**, *40*, 131-136.
- 21) Kotaki, Y.; Shimizu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 827-830.
- 22) Pires, O. R., Jr.; Sebben, A.; Schwartz, E. F.; Morales, R. A. V.; Bloch, C., Jr.; Schwartz, C. A. *Toxicon* **2005**, *45*, 73-79.
- 23) Yotsu-Yamashita, M.; Goto, A.; Nakagawa, T. *Chem. Res. Toxicol* **2005**, *18*, 865-871.
- 24) (a) Kudo, Y.; Finn, J.; Fukushima, K.; Sakugawa, S.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1000-1004. (b) Kudo, Y.; Yasumoto, T.; Konoki, K.; Cho, Y.; Yotsu-Yamashita, M. *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 655-667. (c) Chen, X.-W.; Liu, H.-X.; Jin, Y. B.; Li, S. F.; Bi, X.; Chung, S.; Zhang, S. S.; Jiang, Y. Y. *Toxicon* **2011**, *57*, 938-943. (d) Jang, J. H.; Yotsu-Yamashita, M. *Toxicon* **2007**, *50*, 947-951. (e) Yotsu, M.; Endo, A.; Yasumoto, T. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 893-895.
- 25) Yotsu-Yamashita, M.; Sugimoto, A.; Takai, A.; Yasumoto, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 1688-1696.
- 26) (a) Kao, Y. C. *N. Y. Acad. Sci.* **1986**, *476*, 36-42. (b) Kao, Y. C.; Yasumoto, T. *Toxicon* **1985**, *23*, 725-729.
- 27) (a) Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanio, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9218. (b) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanio, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9221. (c) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Sugiura, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5127-5128. (d) Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5129-5132.
- 28) Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.
- 29) (a) Nishikawa, T.; Koide, Y.; Adachi, M.; Isobe, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 66-68. (b) Urabe, D.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 125-135. (c) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4782-4785.
- 30) (a) Adachi, M.; Imazu, T.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1699-1705. (b) Asai, M.; Nishikawa, T.; Ohyabu, N.; Yamamoto, N.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4543-4558. (c) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Yamamoto, N.; Isobe, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3081-3084.

- 31) (a) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 452-462. (b) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2679-2682.
- 32) Nishikawa, T.; Asai, M.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7847-7852.
- 33) Satake, Y.; Adachi, M.; Tokoro, S.; Yotsu-Yamashita, M.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1922-1932.
- 34) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.
- 35) Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504.
- 36) Sato, K.; Akai, S.; Shoji, H.; Sugita, N.; Yoshida, S.; Nagai, Y.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Funabashi, M.; Yoshimura, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1234-1242.
- 37) (a) Sato, K.; Akai, S.; Yoshimura, J. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 987-998. (b) Akai, S.; Seki, H.; Sugita, N.; Kogure, T.; Nishizawa, N.; Suzuki, K.; Nakamura, Y.; Kajihara, Y.; Yoshimura, J.; Sato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 279-287.
- 38) Itoh, T.; Watanabe, M.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2002**, 1323-1325.
- 39) Taber, Dougass F.; Storck, Pierre H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7768-7771.
- 40) (a) Cagide-Fagin, F.; Nieto-Garcia, O.; Lago-Santome, H.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11377-11382. (b) Cagide-Fagin, F.; Alonso, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *77*, 6741-6747. (c) Noya, B.; Paredes, M. D.; Ozores, L.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5960-5968.
- 41) Lago-Santome, H.; Meana-Paneda, R.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4300-4305.
- 42) (a) Chau, J.; Xu, S.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11901-11910. (b) Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4736-4739.

## 第二章：デヒドロアミノ酸エステルとフランとの DA 反応の試み

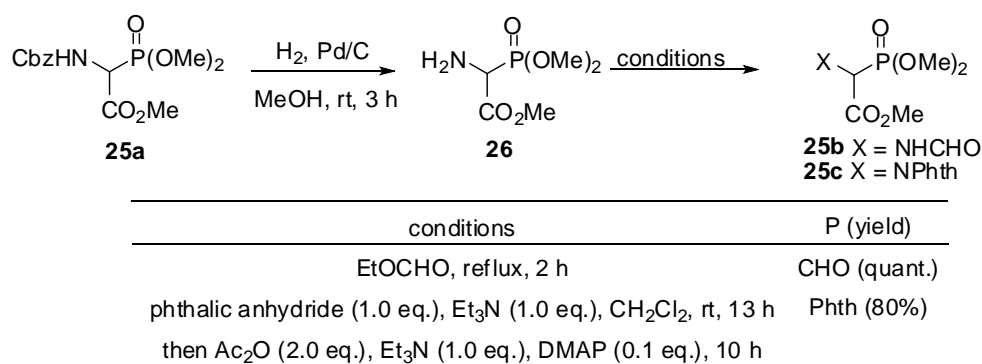
デヒドロアミノ酸エステルを用いた DA 反応は報告されているものの、ジエンとしてはシクロペンタジエンや単純なアルキル基が置換した鎖状ブタジエン、シクロヘキサジエンを使った例がほとんどである(式 1)。<sup>1)</sup>これらの報告例において、反応条件は単純に加熱する、あるいはルイス酸(LA)を添加する条件が適用されており、芳香族であるフランと反応させるためにはさらなる過酷な条件として封管中やマイクロウェーブを用いる条件の適用を視野に入れた。TTX のシクロヘキサンコアには 4a 位、8a 位、6 位の 3 つの位置に酸素官能基をもつ炭素鎖が置換している。そこで、TTX の炭素骨格を満足するために式 2 に示すような 3 置換型の *E*-デヒドロアミノ酸エステルを基質として設定した。合成は所属の研究室で開発したデヒドロアミノ酸エステルの *E* 選択的合成法を用いることにより、 $\alpha$ 位と $\beta$ 位にエステル基を持つ基質を 1 段階で供給可能である。<sup>2)</sup>エステル基は電子吸引能力もち、かつヒドロキシメチル基の合成等価体であることから、DA 反応においてジエノフィルを活性化するだけでなく、TTX の 4 位、9 位の水酸基に相当する酸素官能基を化合物の生成が期待できる。10 位に相当する C1 炭素は不足しているが、前述した原料合成の容易さから本基質を用いてまず DA 反応を試みることとした。以下、デヒドロアミノ酸エステルの DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格構築の試みと、その過程で見出した新規の熱的シクロプロパン化反応についても併せて述べる(式 3)。



### 2-1 デヒドロアミノ酸エステルを用いた DA 反応の試み

#### 基質合成

作業仮説に従いジエステルタイプの基質及び、保護基、置換基を改変したデヒドロアミノ酸エステルの合成を試みた。既知の方法<sup>3)</sup>により合成した Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) 試薬 **25a** をアミン体 **26** に還元後、それぞれの条件により CHO 基と Phth 基へと窒素保護基をかけ換えた HWE 試薬 **25b**、**25c** を合成した(Scheme 2-1)。合成した HWE 試薬 **25a–c** を用いて所属研究室が開発した  $\text{ZnCl}_2$  を添加剤として用いる条件を適用することで、種々のデヒドロアミノ酸エステルを合成した(Table 2-1)。具体的には $\alpha$ 位、 $\beta$ 位にエステル基を持つデヒドロアミノ酸エステル **27**、**28**、**29** (entries 1–3)、ヒドロキシメチル側鎖をもつ **30** (entry 4)、 $\beta,\beta$ -ジ置換タイプの基質 **31** (entry 5)および、 $\beta$ 位のエステル基を欠落させたデヒドロアラニン体 **32** を合成した(entry 6)。合成したデヒドロアミノ酸エステルに対して化学修飾を行うことでいくつかの基質にも誘導した(Scheme 2-2)。 **27** に対し Boc 化、*N*-アルキル化を行うことで BocCbz 保護体 **33**、*N*-メチル体 **34** を合成した。 **30** の TBS 基を除去し、長時間攪拌することによりラクトン体 **35** を得た。なお、これらの反応においてマイナー生成物である *Z* 体はカラム精製により分離できた。立体化学は所属研究室の保野、及び Mazukiewicz らの報告を参考に決定した。<sup>2, 4)</sup>

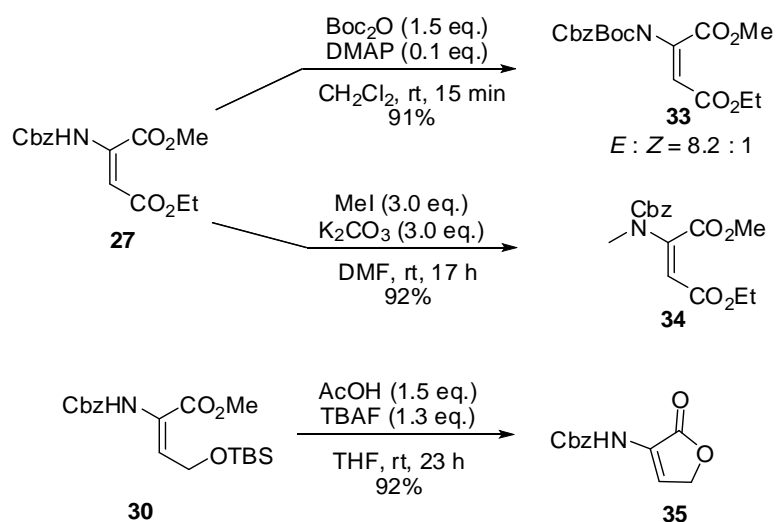


**Scheme 2-1.** Synthesis of HWE reagents



**Table 2-1.** Synthesis of dehydroamino acid esters via HWE reaction

<div style="text-align: center;"> <p> <math display="block">\text{X}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \xrightarrow[\text{THF, rt, 20 h}]{\text{electrophile (1.0 eq.)}, \text{DBU (1.0 eq.)}, \text{ZnCl}_2 (2.0 \text{ eq.})} \text{X}-\text{C}(=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me})-\text{R}^1\text{R}^2</math> </p> <p><b>25a-c</b> <span style="margin-left: 150px;"><b>27-32</b></span></p> </div>					
entry	s.m.	electrophile	product	yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	<b>25a</b> X = NHCbz			83	6.5 : 1
2	<b>25b</b> X = NHCHO			94	7.5 : 1
3	<b>25c</b> X = NPhth			81	1 : 0
4	<b>25a</b>			74	4 : 1
5	<b>25a</b>			79	-
6	<b>25a</b>	$(\text{CH}_2\text{O})_3$		78	-

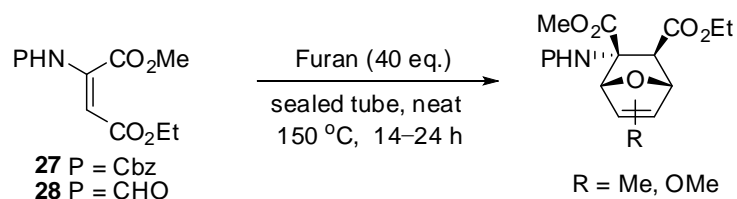


**Scheme 2-2.** Synthesis of dehydroamino acid esters

### モノ保護体を用いた DA 反応の試み

まず、Cbz 基、CHO 基で保護したデヒドロアミノ酸エステル **27**、**28** とフランとの DA 反応を試みた (Table 2-2)。しかしながら、封管中大過剰量のフラン存在下、無溶媒で過熱する過酷な条件を適用したが反応は全く進行しなかった (entry 1)。温度を 180 度まで昇温すると基質の分解が観測された (entry 2)。ジエンの反応性を高めるために、電子供与性の置換基としてメチル基、メトキシ基を有するフランを用いた場合も DA 生成物は得られなかった (entries 3–5)。

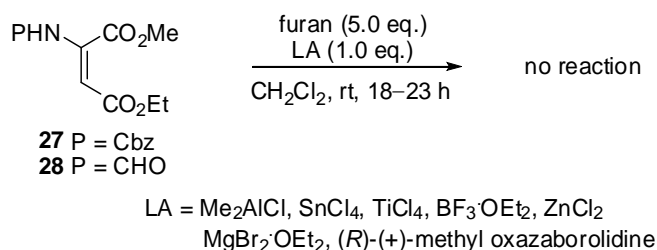
**Table 2-2.** DA reaction in thermal condition



entry	Furan	result
1		no reaction
2 <sup>a</sup>		decomposition
3		no reaction
4		no reaction
5		no reaction

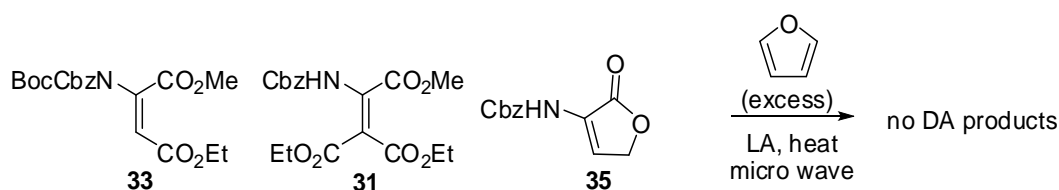
<sup>a</sup> This reaction was performed at 180 °C.

DA 反応は LA により反応が加速することや選択性が向上することが知られている。そこで、**27**、**28** に対して CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中過剰量のフラン存在下、様々な LA を用いて反応を試みたが、DA 生成物は得られなかった(Scheme 2-3)。



**Scheme 2-3.** DA reaction in LA condition

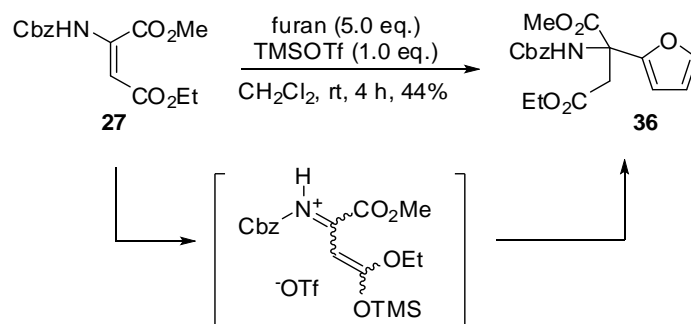
次にデヒドロアミノ酸エステル側の保護基や置換基を改変することによる反応性の向上を狙った(Scheme 2-4)。具体的には、電子吸引基として窒素原子上に Boc 基を導入した基質 **33**、β位に 2 つ目のエステルを導入した基質 **31** や環状系に誘導したラクトン体 **35** に対して、前述した過熱及び LA 条件の適用、さらにはマイクロウェーブの使用も試みた。しかしながら、この場合も反応は全く進行しなかった。



**Scheme 2-4.** DA reaction using dehydroamino acid derivatives

### 芳香族求電子置換反応

デヒドロアミノ酸エステル **27** に対して、LA として TMSOTf を用いた場合は望む DA 反応の代わりに芳香族求電子置換反応が進行し、 $\alpha$ -フラニル- $\alpha$ -アミノ酸 **36** が得られた(Scheme 2-5)。反応機構としては、イミニウムイオン中間体を経る経路を想定した。



**Scheme 2-5.** Aromatic electrophilic substitution reaction

反応機構を探る目的で保護基の異なるデヒドロアミノ酸エステルに対して反応を試みたところ、CHO 保護した基質 **28** は反応が進行し、フラニル体 **37** を 40% で与えた(Table 2-3)。一方、*N*-メチル化体 **34**、Phth 体 **29** では反応は進行しなかった。 $\beta$  位のエステル基を欠落させた基質 **32** では複雑な混合物を与えた。これらの結果は先のイミニウムイオン中間体の存在を示唆する結果である。すなわち、*N*-H をつぶすことにより DA 反応への制御に期待がもたれた。

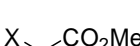
**Table 2-3.** Effect of protecting group on nitrogen atom

s.m.		$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 4 h}]{\text{furan (5.0 eq.)}, \text{TMSOTf (1.0 eq.)}}$	
s.m.	result	s.m.	result
 <b>28</b>	 <b>37, 40%</b>	 <b>29</b>	no reaction
 <b>34</b>	no reaction	 <b>32</b>	complex mixture

### 保護基の調査

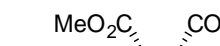
窒素上の保護基の効果を調べる目的で、保護基の異なる基質に対し反応性に富むシクロペンタジエンとのDA反応を試みた(Table 2-4)。Me<sub>2</sub>AlCl 存在下 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中室温で反応させると CHO、Cbz 基で保護したデヒドロアミノ酸エステル **27**、**28** は反応が進行しなかった(entries 1 and 2)。一方 Phth 基で保護した基質 **29** は DA 反応が進行し、55%で環化付加体を与えた(entry 3)。反応が進行した要因としては電子吸引性のより強い Phth 基により、窒素原子からオレフィンへの電子供与によるジェノフィルの反応性の低下あるいは前述したイミニウムイオン形成が抑制されたためであると考えられる。

**Table 2-4.** DA reaction with cyclopentadiene



**27-29**

$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 20-21 h}]{\text{Me}_2\text{AlCl (1.0 eq.)}, \text{cyclopentadiene (5.0 eq.)}}$

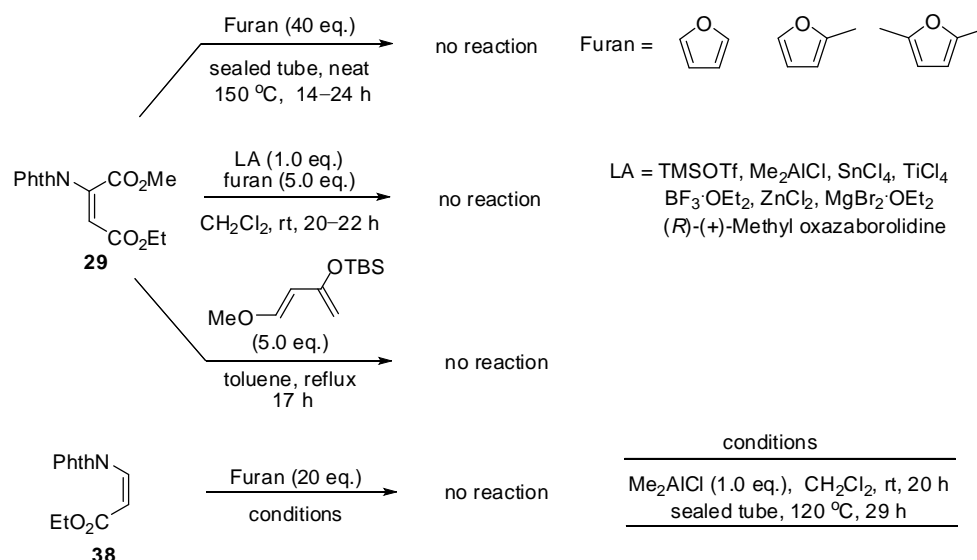


entry	X	result
1	NHCbz	no reaction
2	NHCHO	no reaction
3	NPhth	55%

### Phth 体を用いた DA 反応の試み

先の結果をふまえ、**29** を用いて、再びフランとの DA 反応を試みた(Scheme 2-6)。しかしながら、各種フラン存在下加熱及び LA 条件においてともに反応は進行しなかった。立体的にすいた 2 置換タイプの基質 **38** やジエンとして反応性の高い Danishefsky diene も適用したが反

応は全く進行しなかった。<sup>5)</sup>

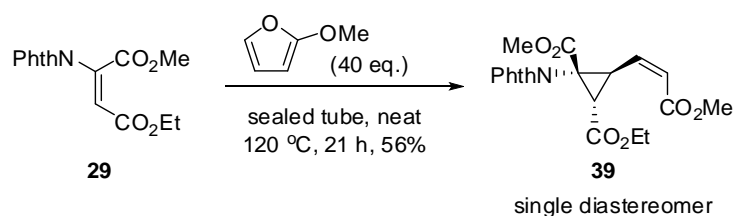


**Scheme 2-6.** DA reaction of Phth-protected dehydroamino acid ester

これらの結果から、望む DA 反応を進行させるためには、さらなる過酷な条件の適用あるいは基質の活性化の必要性が示唆された。しかし、前者において加熱条件では封管中 180 度まで過熱すると基質の分解が観測された。LA の代わりにブレンステッド酸を適用した場合も保護基の脱離を伴う基質の分解が生じた。したがって、デヒドロアミノ酸エステルとフランとの組み合わせにおいて、DA 反応を進行させることは非常に困難であることがわかった。そこで、これらの知見をもとにジエノフィルをデヒドロアミノ酸エステルからニトロオレフィンへと変更し、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築を試みた。これについては第三章で述べる。第二章後半では、DA 反応を試みる過程で見出したシクロプロパン化反応について述べる。

## 2-2 熱的シクロプロパン化反応

Phth 体 **29** に対して 2-メトキシフラン存在下無溶媒で封管中 120 度に加熱すると、驚くべきことにシクロプロパン化反応が進行し、含窒素 4 級炭素を有するアミノシクロプロパン **39** を単一の生成物として与えた(Scheme 2-7)。



**Scheme 2-7.** Novel cyclopropanation reaction

生成物の構造及び相対立体配置は X 線構造解析によって決定し、アミノ基に対しエチルエステルは *cis*、不飽和エステルは *trans* 配置であることがわかった(Figure 2-3)。<sup>6</sup>HNOE 測定も行ったところ、エチルエステルの $\alpha$ 位のメチンプロトンと含窒素 4 級炭素部位のメチルエステル、不飽和エステルの $\beta$ 位のビニルプロトンに相関がみられた。一方でエチルエステルのメチレンプロトンはそれらとの相関がみられなかった。これらの観測は、X 線により明らかになった構造と整合性がとれている(Figure 2-4)。

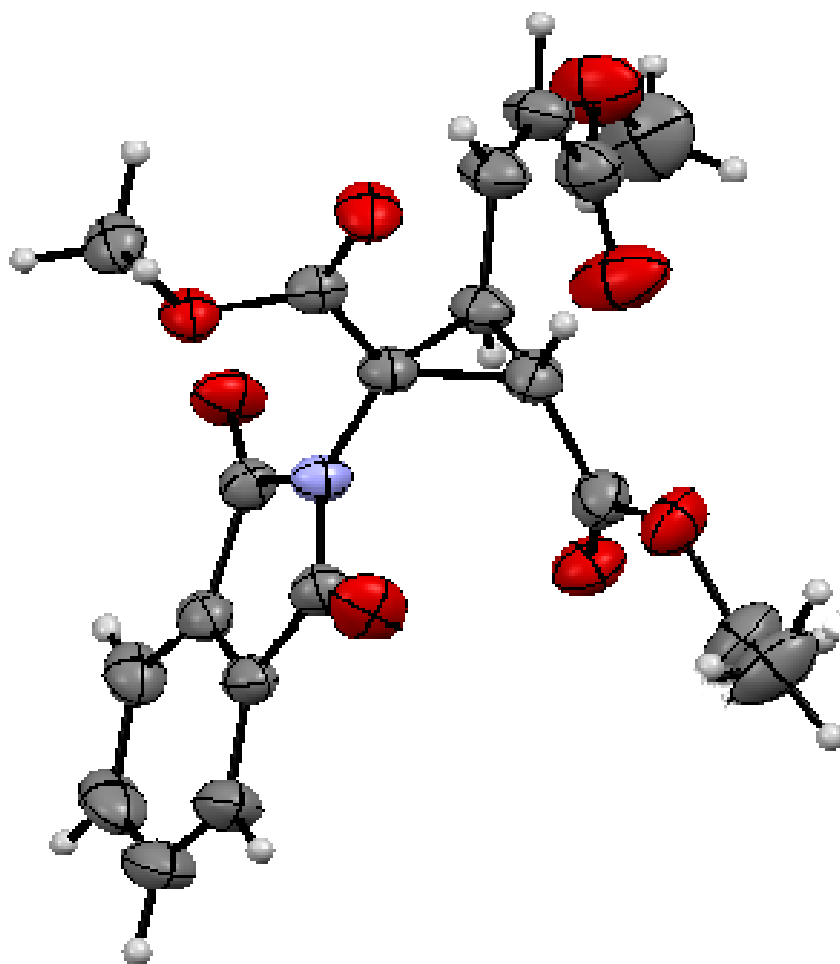


Figure 2-3. Ortep view of cyclopropane product **39**

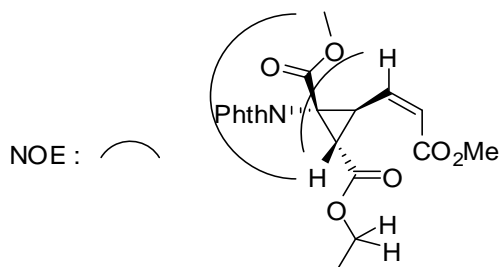
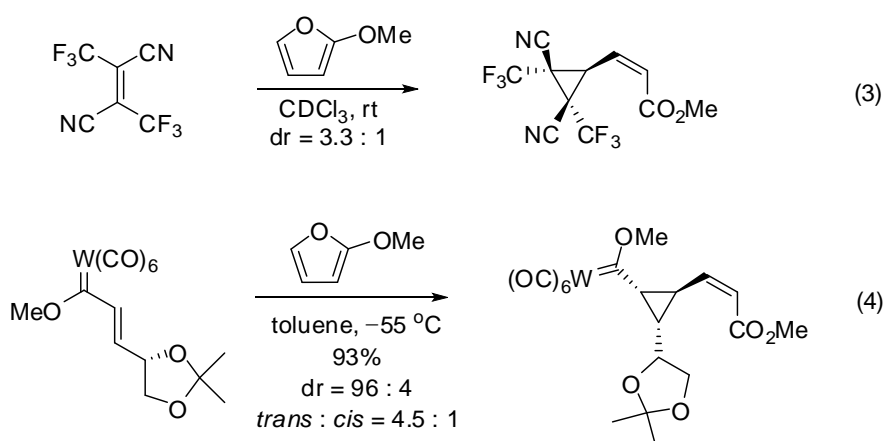


Figure 2-4. NOE correlation of **39**

シクロプロパン環を含む化合物は天然に豊富に存在する。 $\alpha$ -メチレンシクロプロピルグリシンは低血糖を引き起こすとともにネズミチフス菌 TA 100 の自然突然変異を阻害することが知られている。<sup>7)</sup>また、所属研究室で開発された CCG 類や DCG 類はグルタミン酸受容体に対するサブタイプ選択的アゴニストとして、脳神経科学分野探索におけるツール分子として重要な役割を果たしている。<sup>8)</sup>このような興味ある生理活性を示すことから、シクロプロパン環の構築法ならびに環開裂、形式的環化付加反応に基づく戦略による天然物合成への応用も数多く報告されている。<sup>9)</sup>しかし、その多くは遷移金属試薬による活性化が必須であることがほとんどである。したがって、無溶媒、無触媒で進行する本反応は極めて原子効率に優れた反応であると言える。2-メトキシフランを使用したいくつかの類似例を示した(式 3, 4)。<sup>10)</sup>しかし、官能基変換が困難な  $\text{CF}_3$  基を持つ基質や取り扱いにくいカルベン錯体を用いた例にとどまっており、基質適用範囲についても調べられた例はない。含窒素化合物への適用は今回が初の例であり、生成物は含窒素 4 級炭素を含みかつ官能基変換が可能な多くの酸素官能基を兼ね揃えていることから天然物への誘導に期待がもてる。このように望む DA 生成物ではないものの、本反応の有用性に興味を持たれた。そこで基質適用範囲や反応機構の解明を試みるとともに、DA 反応を制御するための糸口が得られるのではないかと期待した。

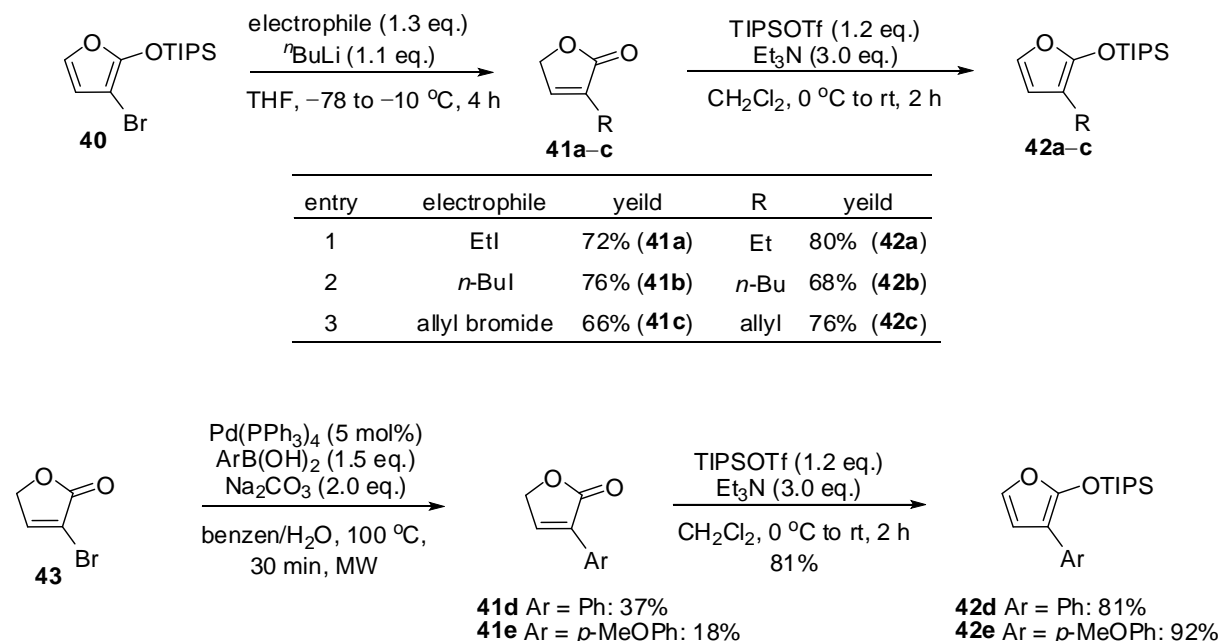


## 置換フランの合成

3 位にアルキル側鎖を有するフランの合成を試みた(Table 2-5)。既知の手法を参考に 3-ブロモフラン **40** に対して  $n\text{-BuLi}$  存在下求電子剤と反応させることで 3 位に Et 基、 $n\text{-Bu}$  基、allyl 基を導入したラクトン体 **41a-c** を得た。<sup>11)</sup>続いて、 $\text{Et}_3\text{N}$  存在下 TIPSOTf と反応させることでシロキシフラン **42a-c** を合成した。芳香環を有するフラン **42d**、**42e** はブロモラクトン **43** に対する鈴木宮浦クロスカップリング反応に続く、シロキシ化を行うことにより合成した (Scheme 2-8)。<sup>12)</sup>この他の置換フランは既知の方法により合成した。<sup>13-14)</sup>



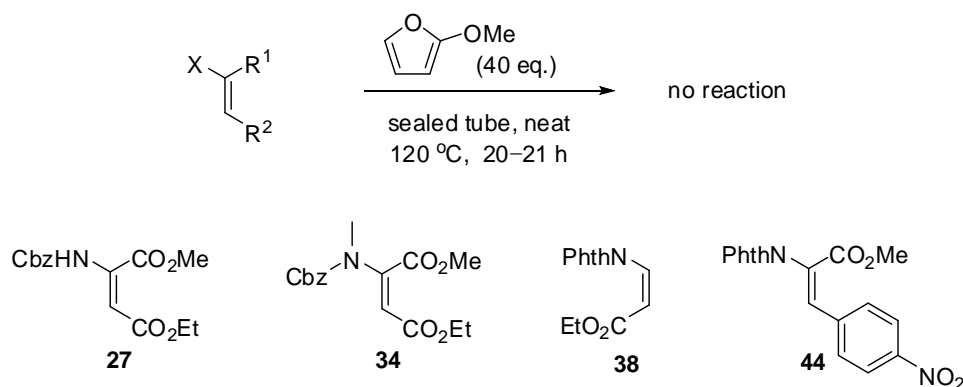
**Table 2-5.** Synthesis of 3-alkylated furans



**Scheme 2-8.** Synthesis of 3-arylfurans

### 基質一般性の調査

デヒドロアミノ酸エステルの窒素上の保護基及び置換基の影響について調査した(Scheme 2-9)。Cbz 基で保護したモノ保護体 **27** や Me 基を導入した基質 **34** ではシクロプロパン体の生成は観測されなかった。この原因としては窒素原子からオレフィンへの電子供与により、2-メトキシフランに対する反応性が低下したことが考えられる。また、 $\alpha$ 位のメチルエステルを欠落した基質 **38** や $\beta$ 位のエステル基を芳香環に改変した基質 **44** では反応は進行しなかった。これらの結果から、反応進行のためにはオレフィンの電子不足性が重要であることがわかった。すなわち、窒素上の保護基としては強力な電子吸引能力を有する Phth 基が有効であり、オレフィン上には電子吸引性置換基として 2 つのエステル基が必須であることがわかった。



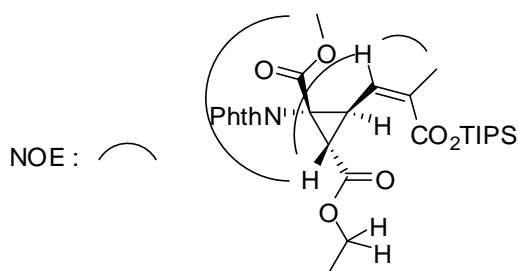
**Scheme 2-9.** Cyclopropanation reaction using dehydroamino acid ester derivatives

2-メトキシフランは原料合成が容易かつ大量に供給可能な 2-シロキシフラン<sup>13)</sup>の代用が可能であり、62%収率でシクロプロパン体 **45a** を与えた (Table 2-6, entry 1)。これにより、生成物の 3 つのエステル基を差別化できた。次に置換基を導入したフランを用いて反応を試みた。3 位にメチル基をもつメチルフラン<sup>13)</sup>では反応が進行し、47%収率でシクロプロパン体 **45b** を与えた (entry 2)。この他にも Et 基、*n*-Bu 基、allyl 基や芳香環を有する基質 **42a-e** も適用でき、対応するシクロプロパン体 **45c-g** を中程度の収率で与えた (entries 3-7)。一方、4 位、及び 5 位にメチル基が置換したフラン<sup>14)</sup>を用いると複雑な混合物を与える、もしくは未反応という結果が得られた。合成したシクロプロパン体はいずれも単一のジアステレオマーとして得られた。

**Table 2-6.** Cyclopropanation reaction using 2-siloxyfurans

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	result
1	H	H	H	62% ( <b>45a</b> )
2	Me	H	H	47% ( <b>45b</b> )
3	Et ( <b>42a</b> )	H	H	50% ( <b>45c</b> )
4	<i>n</i> -Bu ( <b>42b</b> )	H	H	55% ( <b>45d</b> )
5	allyl ( <b>42c</b> )	H	H	78% ( <b>45e</b> )
6	Ph ( <b>42d</b> )	H	H	25% ( <b>45f</b> )
7	<i>p</i> -MeOPh ( <b>42e</b> )	H	H	30% ( <b>45g</b> )
8	H	Me	H	complex mixture
9	H	H	Me	no reaction

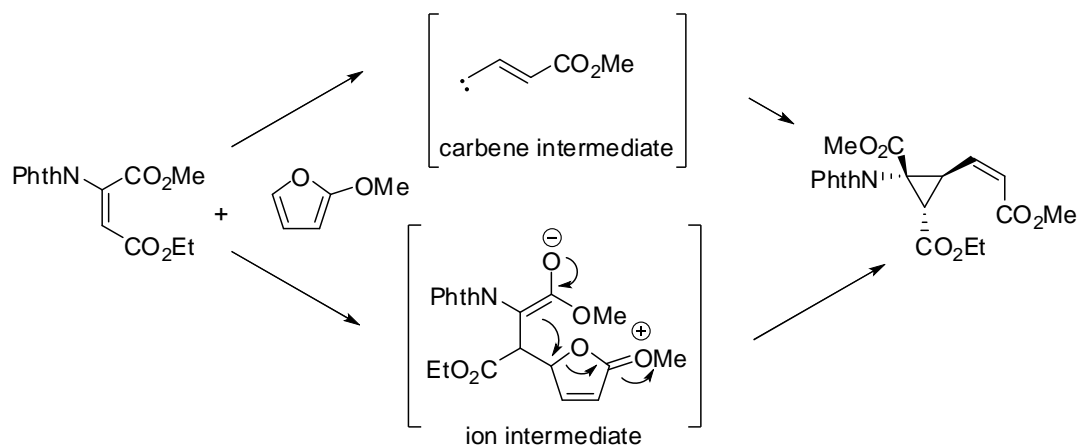
合成した **45b** の NOE 測定を行ったところ、**39** と同様にエチルエステルの  $\alpha$  位のメチンプロトンと含窒素 4 級炭素部位のメチルエステル、不飽和エステルの  $\beta$  位のビニルプロトンに相関がみられた (Figure 2-5)。また、 $\beta$  位のビニルプロトンと  $\alpha$  位のメチル基、不飽和エステルの付け根のメチンプロトンと TIPS 基にそれぞれ相関がみられたことから、オレフィンの幾何異性は *cis* 配置であると決定した。



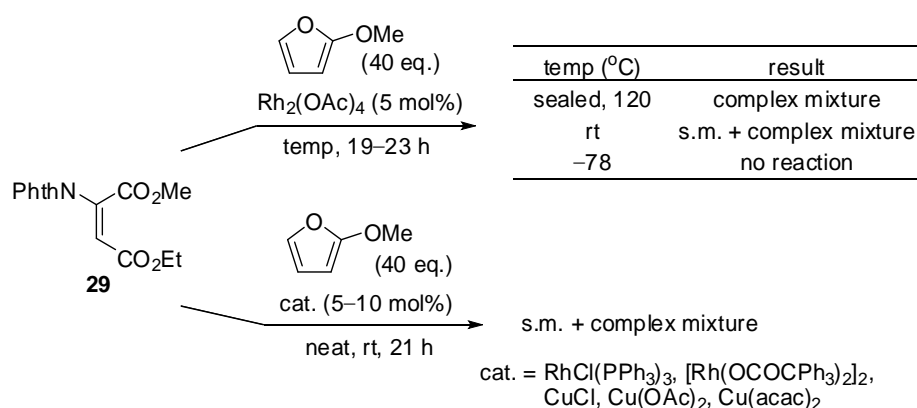
**Figure 2-5.** NOE correlation of **45b**

### 推定反応機構

反応機構として、カルベン活性種を経る経路とイオン中間体を経る経路が考えられる (Scheme 2-10)。前述した前例(式 3, 4)においては後者の反応機構が提唱されている。著者の系では封管中 120 度に加熱するという条件を適用していることから、カルベン種が発生している可能性も示唆された。そこでカルベン種の関与を調べるため、金属添加によるその補足を試みた (Scheme 2-11)。触媒として  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  存在下、シクロプロパン化反応が進行した封管中 120 度で反応を試みると、生成物は確認できず複雑な混合物が得られた。 $-78$  度では反応は進行せず、室温では原料回収とフラン由来の複雑な混合物を与えた。そこで室温下種々の Rh、Cu 触媒を用いて反応を試みたが、いずれの場合もシクロプロパン体の生成は観測できなかった。カルベン種が発生した場合、デヒドロアミノ酸エステルに対する付加は非選択的に進行すると考えられる。従って、生成物が単一の立体異性体として得られていることからイオン中間体を経る経路が有力であると考えている。

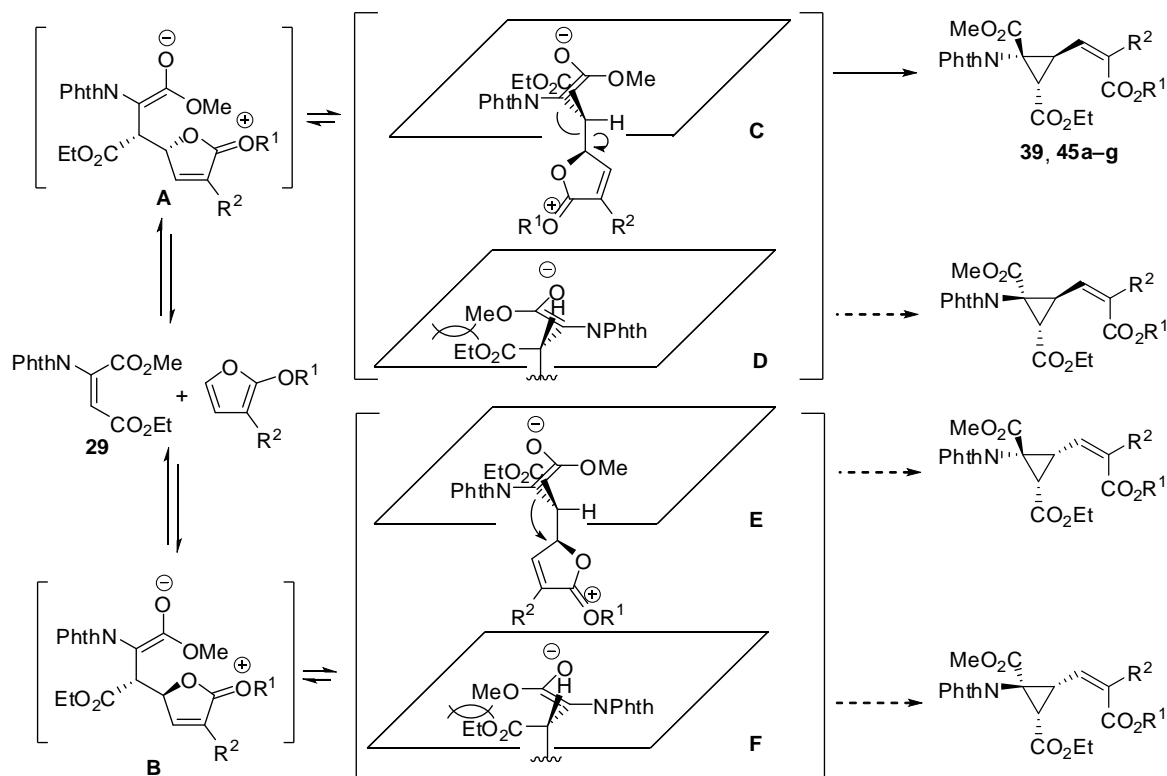


**Scheme 2-10.** Reaction pathway through carbene intermediate and ion intermediate



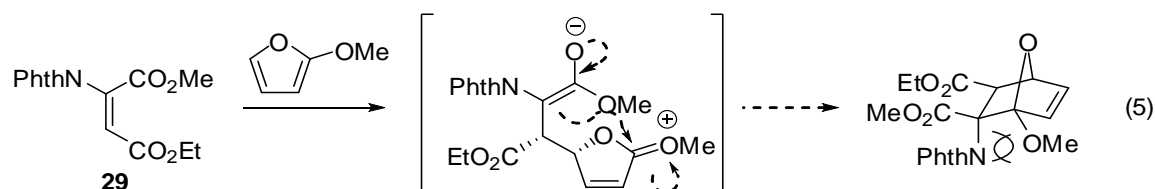
**Scheme 2-11.** Trapping of carbene intermediate by addition of metal catalysts

推定反応機構を示した(Scheme 2-12)。2段階の反応機構を想定している。すなわち、デヒドロアミノ酸エステル **29** に対し立体的にすいた  $\beta$  位でフランが求核攻撃したのち(A, B)、エノラートからフランオンへ分子内 S<sub>N</sub>2 反応を起こすことで生成物が得られたと考えられる。立体化学は二段階目の S<sub>N</sub>2 反応における遷移状態の安定性によって決まると考えられる。想定される4つの配座(C-F)のうち 1,3-allylic strain の反発が小さい C、E を経る経路が有利であると考えられる。E から反応が進行した場合は立体反発の大きい置換基がオール *cis* 配置の生成物を与えるため2段階目の反応が遅く、結果として中間体 A から配座 C を経て反応が進行することでシクロプロパン体が単一の異性体として得られたと考えている。



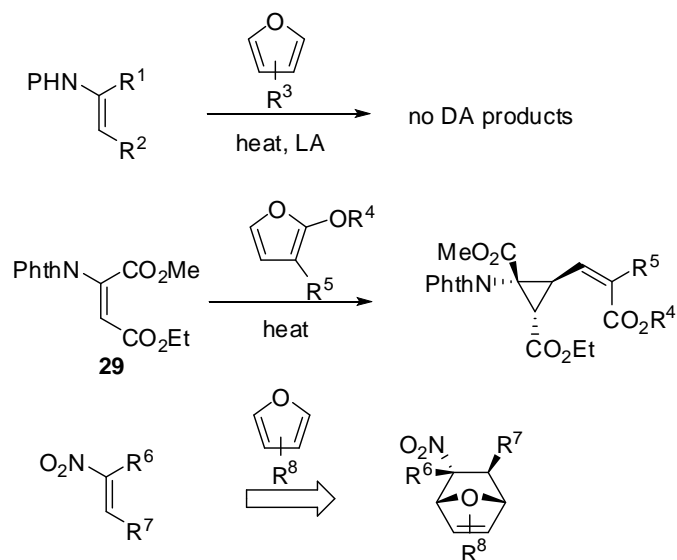
**Scheme 2-12.** Proposed reaction mechanism of cyclopropanation

上記の推定反応機構に立脚すると 2 段階目の環化が 1,2-付加で進行すれば、形式的に DA 生成物を得ることができる(式 5)。しかし、1,2-付加で進行した場合、新たに形成される炭素炭素結合は立体的に非常に込み合った 4 級炭素中心どうしによるものである。その結果、立体障害を避けるためにシクロプロパン体が優先的に得られたと考えられる。そこで第 3 章で述べるニトロオレフィンを用いた DA 反応においては 2 置換タイプの基質を使った、含窒素 4 級炭素の段階的構築も視野に入れた。



## 第二章のまとめ

本章ではデヒドロアミノ酸とフランとの DA 反応の試みとシクロプロパン化反応について述べた。種々の基質に対して、過酷な加熱条件および LA 条件を適用したが望む DA 生成物を得るにはいたらなかった。シクロプロパン化反応の基質一般性を調査した結果、Phth 基と 2 つのエステル基が重要な役割を果たしていることを明らかにした。フランの 3 位に置換基が導入可能であり、いくつかのシクロプロパン体を合成することができた。第三章では、ニトロオレフィンを用いた DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築について述べる。

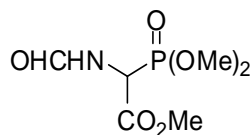


**General Information:**

All reagents and solvents were obtained from either Aldrich Chemical Company, Inc., Merck & Co., Inc., Nacalai Tesque Company, Ltd., Tokyo Kasei, Kogyo Co., Ltd, Kanto Chemical Co., Ltd., Peptide Institute Inc., and used without further purification unless otherwise indicated. Dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was distilled from diphosphorus pentoxide ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Tetrahydrofuran (THF), diethyl ether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) and dimethylformamide (DMF) of anhydrous grade were used. FTIR spectra were measured on a JASCO FT-IR 420 or 6200 infrared spectrophotometer.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on an either JEOL JNM-LA 400 (400 MHz), Bruker AVANCE 600 (600 MHz), or Bruker AVANCE 300 (300 MHz) spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR were reported in parts per million (ppm,  $\delta$ ) relative to  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.26$ ) in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{HOD}$  ( $\delta = 3.30$ ) in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on an either JEOL JNM-LA 400 (100 MHz), Bruker AVANCE 600 (150 MHz), or Bruker AVANCE 300 (75 MHz) spectrometer. Chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR were reported in ppm ( $\delta$ ) relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.0$ ) and  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta = 49.0$ ). Low resolution mass spectra (LRMS) and high resolution mass spectra (HRMS) were measured on a JEOL JMS-AX500 for fast atom bombardment ionization (FAB), chemical ionization (CI), electron ionization (EI) or Bruker solariX XR (9.4T) for electrospray ionization (ESI). All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), which was performed with precoated plates (Merck Kieselgel 60 F-254, 0.25 mm). TLC visualization was accomplished using UV lamp (254 nm) or a charring solution (ethanoic molybdophosphoric acid). Daisogel IR-60 1002W (40/63  $\mu\text{m}$ ) was used for flash column chromatography on silica gel.

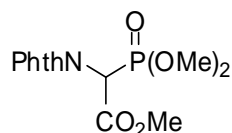
## Experimental Section for Chapter 2.

### Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-2-formamidoacetate (**25b**)



To a solution of **25a** (9.93 g, 30.0 mmol) in MeOH (150 mL) was added Pd/C (10 wt%, 993 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h under H<sub>2</sub> and filtered through a thin celite pad to remove Pd/C. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the corresponding amine **26** which was subjected to the next step without purification. A solution of **26** (1.49 g, 7.58 mmol) in ethyl formate (22 mL) was refluxed for 1 h and concentrated *in vacuo* to give **25b** (1.47 g, 86%) as a yellow solid, whose spectral data were identical with those of the authentic data.<sup>15)</sup>

### Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetate (**25c**)



To a solution of **26** (2.89 g, 14.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) were added phthalic acid anhydrous (2.18 g, 14.7 mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.05 mL, 14.7 mmol) under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 13 h, and then Ac<sub>2</sub>O (2.91 mL, 29.4 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.05 mL, 14.7 mmol) and DMAP (180 mg, 1.47 mmol) were added. The mixture was stirred for 10 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give **25c** (3.85 g, 80%) as a yellow solid;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 7.76 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 5.43 (d, *J* = 24.6 Hz, 1 H), 3.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 3 H), 3.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 1.5 Hz), 164.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 3.8 Hz), 134.3, 131.6, 123.7, 54.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.0 Hz), 53.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.0 Hz), 53.4, 49.1 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 156.8 Hz);

FTIR (neat) 2356, 1754, 1724, 1390, 1264, 1035, 716 cm<sup>-1</sup>;

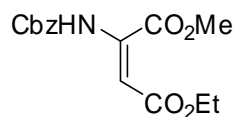
HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>P (M+H)<sup>+</sup> 328.0586, found 328.0605.

### General Procedure for the synthesis of dehydroamino acid ester:

To a solution of HWE (1.0 eq.) in THF (0.1 M) was added ZnCl<sub>2</sub> (1.0 M solution in Et<sub>2</sub>O, 2.0 eq.) and DBU (1.0 eq.) at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min and then an electrophile (1.0 eq.) was added. The mixture was stirred at room temperature for over night. Sat. NH<sub>4</sub>Cl was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The *E/Z*

crude mixture was separated by flash column chromatography on silica gel to the desired (*E*)-product.

#### 4-Ethyl 1-methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)maleate (**27**)



Following the general procedure, the reaction of ethyl glyoxalate (50% in toluene, 4.02 mL, 20.3 mmol) with ZnCl<sub>2</sub> (40.6 mL, 40.6 mmol), DBU (3.04 mL, 20.3 mmol) and **25a** (6.72 g, 20.3 mmol) afforded **27** (4.49 g, 72%) as a yellow solid;

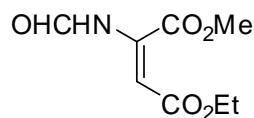
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (m, 5 H), 7.10 (brs, 1 H), 6.43 (brs, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 163.7, 152.1, 137.4, 135.0, 128.6, 128.6, 128.4, 105.8, 67.9, 60.8, 53.2, 14.1;

FTIR (neat) 3299, 3035, 1744, 1627, 1534, 1209, 1150, 1035, 746 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 308.1134, found 308.1135.

#### 4-Ethyl 1-methyl 2-formamidomaleate (**28**)



Following the general procedure, the reaction of ethyl glyoxalate (50% in toluene, 1.13 mL, 5.70 mmol) with ZnCl<sub>2</sub> (11.5 mL, 11.5 mmol), DBU (0.86 mL, 5.7 mmol) and **25b** (1.28 g, 5.70 mmol) afforded **28** (951 mg, 83%) as a yellow solid;

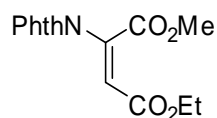
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (s, 1 H), 7.55 (brs, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 163.8, 159.6, 135.3, 109.5, 61.0, 53.2, 14.0;

FTIR (neat) 3014, 1743, 1718, 1629, 1371, 1218, 1157 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (M)<sup>+</sup> 201.0637, found 201.0629.

#### 4-Ethyl 1-methyl 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)maleate (**29**)



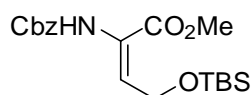
Following the general procedure, the reaction of ethyl glyoxalate (50% in toluene, 2.62 mL, 13.2 mmol) with ZnCl<sub>2</sub> (26.4 mL, 26.4 mmol), DBU (1.97 mL, 13.2 mmol) and **25c** (4.32 g, 13.2 mmol) afforded **29** (3.24 g, 81%) as a yellow solid;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 7.79 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 6.70 (s, 1



H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2, 164.3, 162.8, 135.1, 133.2, 131.1, 124.2, 118.1, 61.3, 53.0, 14.0;  
 FTIR (neat) 2989, 1733, 1628, 1370, 1258, 1176, 714  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6$  ( $\text{M}$ ) $^+$  303.0743, found 303.0745.

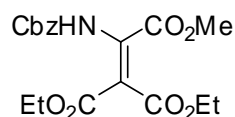
**Methyl (*E*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-2-enoate (**30**)**



Following the general procedure, the reaction of aldehyde<sup>16</sup> (99.2 mg, 0.570 mmol) with  $\text{ZnCl}_2$  (1.15 mL, 1.15 mmol), DBU (85  $\mu\text{L}$ , 0.570 mmol) and **25a** (262 mg, 0.570 mmol) afforded **30** (160 mg, 74%) as a yellow solid;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (m, 5 H), 6.97 (brs, 1 H), 6.84 (brs, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.68 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 153.3, 135.9, 128.5, 128.2, 128.1, 122.9, 115.3, 66.9, 60.9, 52.4, 25.8, 18.2, -5.3;  
 FTIR (neat) 3406, 2954, 2929, 2857, 1732, 1709, 1518, 1346, 1251, 1214, 1082, 1038, 836, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  402.1713, found 402.1710.

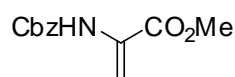
**1,1-Diethyl 2-methyl 2-((benzyloxycarbonyl)amino)ethene-1,1,2-tricarboxylate (**31**)**



Following the general procedure, the reaction of diethyl 2-oxomalonate (0.46 mL, 3.00 mmol) with DBU (0.45 mL, 3.00 mmol) and **25a** (993 mg, 3.00 mmol) afforded **31** (899 mg, 79%) as a yellow solid;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 5 H), 5.18 (s, 2 H), 4.24 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 1.29 (m, 6 H);  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 164.0, 162.5, 151.5, 147.6, 134.5, 128.7, 128.6, 128.5, 104.1, 68.6, 61.8, 61.7, 53.1, 13.9, 13.8;  
 FTIR (neat) 2899, 1751, 1684, 1605, 1457, 1252, 1198, 1054, 1028  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_8$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  379.1267, found 379.1270.

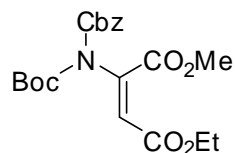
**Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)acrylate (**32**)**



Following the general procedure, the reaction of  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  (25.5 mg, 0.850 mmol) with  $\text{ZnCl}_2$  (340  $\mu\text{L}$ , 0.340 mmol), DBU (25  $\mu\text{L}$ , 0.170 mmol) and **25a** (56.3 mg, 0.170 mmol) afforded **32** (39.2

mg, 98%) as a yellow solid, whose spectral data were identical with those of the authentic data.<sup>17)</sup>

#### 4-Ethyl 1-methyl 2-((benzyloxycarbonyl)(*tert*-butoxycarbonyl)amino)maleate (**33**)



To a solution of **27** (1.11 g, 3.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) were added Boc<sub>2</sub>O (1.2 mL, 5.40 mmol) and DMAP (44.0 mg, 0.360 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 17 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The *E/Z* crude mixture was separated by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give the desired (*E*)-**33** (1.07g, 74%) as a yellow solid;

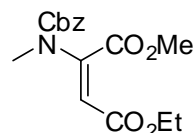
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (m, 5 H), 6.82 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 162.5, 151.4, 149.5, 134.8, 134.3, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 84.5, 68.7, 61.5, 52.5, 27.7, 13.9;

FTIR (neat) 2984, 1804, 1735, 1370, 1348, 1256, 1155, 1114, 1030 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> 408.1658, found 408.1658.

#### 4-Ethyl 1-methyl 2-((benzyloxycarbonyl)(methyl)amino)maleate (**34**)



To a solution of **27** (33.8 mg, 0.110 mmol) in DMF (0.55 mL) were added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45.6 mg, 0.330 mmol) and MeI (21 μL, 0.330 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. Sat. NH<sub>4</sub>Cl was added to the mixture, which was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **9c** (32.5 mg, 92%) as a yellow oil;

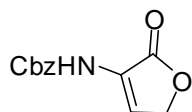
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (m, 5 H), 5.45 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.8, 164.1, 152.6, 146.7, 134.4, 128.3, 128.2, 128.1, 104.1, 68.8, 60.2, 52.2, 34.6, 13.8;

FTIR (neat) 2970, 1804, 1736, 1370, 1351, 1258, 1230, 1217, 1109 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (CI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 322.1291, found 322.1288.

### Benzyl (2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)carbamate (**35**)



To a solution of **32** (917 mg, 2.42 mmol) in THF (5 mL) were added AcOH (208  $\mu$ L, 3.63 mmol) and TBAF (3.14 mL, 3.14 mmol, 1.0 M solution in THF) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 23 h. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **35** (521 mg, 92%) as a colorless oil;

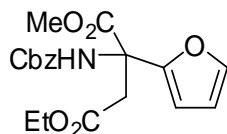
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (m, 5 H), 7.20 (brs, 1 H), 6.98 (brs, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.89 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 153.0, 135.3, 128.6, 128.5, 128.1, 125.9, 122.9, 70.1, 67.7;

FTIR (neat) 3324, 3121, 3067, 2933, 1756, 1729, 1661, 1551, 1356, 1321, 1220, 1042, 764, 726  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  256.0586, found 256.0582.

### 4-Ethyl 1-methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(furan-2-yl)succinate (**36**)



To a solution of **27** (36.8 mg, 0.120 mmol) and furan (0.044 mL, 0.600 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) was added TMSOTf (0.021 mL, 0.12 mmol) at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. Sat.  $\text{NaHCO}_3$  was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **36** (19.8 mg, 44%) as a yellow oil;

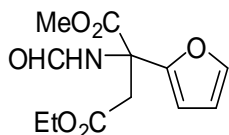
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (m, 5 H), 6.49 (s, 1 H), 6.34 (s, 2 H), 5.07 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H), 5.02 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 3.87 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.48 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1 H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 169.7, 154.0, 150.3, 142.4, 136.1, 128.5, 128.4, 128.0, 110.8, 107.7, 66.6, 60.9, 59.3, 53.6, 37.8, 13.9;

FTIR (neat) 3414, 1738, 1497, 1290, 1249, 1196, 1042, 751  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$  ( $\text{M}$ ) $^+$  375.1318, found 375.1306.

### 4-Ethyl 1-methyl 2-formamido-2-(furan-2-yl)succinate (**37**)



To a solution of **28** (112 mg, 0.560 mmol) and furan (203  $\mu$ L, 2.79 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.1 mL) was added TMSOTf (101  $\mu$ L, 0.560 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. Sat.  $\text{NaHCO}_3$  was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 1 : 1) to give **37** (60.1 mg, 40%) as a yellow oil;

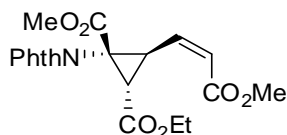
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 7.35 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H), 7.18 (brs, 1 H), 6.36 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 4.02 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.53 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1 H), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 169.6, 159.9, 149.5, 142.4, 110.7, 107.7, 60.9, 58.8, 53.6, 37.5, 13.9;

FTIR (neat) 3365, 2984, 2957, 1735, 1685, 1497, 1438, 1375, 1347, 1282, 1218, 1154, 1023, 757  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  270.0978, found 270.0973.

**(1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*)-2-Ethyl 1-methyl 1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-3-methoxy-3-oxoprop-1-enyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (**39**)**



A mixture of **29** (20.0 mg, 66  $\mu$ mol) and 2-methoxyfuran (247  $\mu$ L, 2.64 mmol) in a sealed tube was heated at 120  $^\circ\text{C}$ . After 20 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, then it was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **39** (14.8 mg, 56%) as a yellow oil;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 6.33 (dd,  $J$  = 11.4, 8.8 Hz, 1 H), 6.07 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H), 4.41 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 4.11 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.14 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 167.0, 166.0, 139.4, 134.3, 134.2, 124.0, 123.8, 123.5, 61.6, 53.5, 51.4, 42.8, 34.1, 32.6, 13.9;

FTIR (neat) 2954, 1719, 1394, 1271, 1198, 753  $\text{cm}^{-1}$ ;

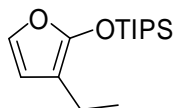
HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_8$  ( $\text{M}$ ) $^+$  401.1111, found 401.1104.

**General Procedure for the synthesis of furans:**

To a solution of furanone (1.0 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 M) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.0 eq.) and TIPSOTf (1.2 eq.) at 0  $^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Sat.  $\text{NaHCO}_3$  was added to the

mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in hexane/AcOEt = 50 : 1) to give the product.

#### (3-Ethylfuran-2-yloxy)triisopropylsilane (**42a**)



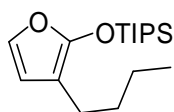
Following the general procedure, the reaction of **41a** (518 mg, 4.62 mmol) with  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.94 mL, 13.9 mmol) and TIPSOTf (1.49 mL, 5.54 mmol) afforded **42a** (991 mg, 80%) as a colorless oil;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.74 (m, 1 H), 6.15 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 1.25 (m, 3 H), 1.10 (m, 21 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.2, 130.5, 112.0, 97.9, 17.5, 16.8, 14.4, 12.4;

FTIR (neat) 2944, 2867, 1646, 1520, 1464, 1413, 1254, 997, 882, 670  $\text{cm}^{-1}$ ;

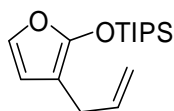
HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  (M) $^+$  268.1859, found 268.1860.

#### ((3-Butylfuran-2-yl)oxy)triisopropylsilane (**42b**)



Following the general procedure, the reaction of **41b** (626 mg, 4.47 mmol) with  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.87 mL, 13.4 mmol) and TIPSOTf (1.44 mL, 5.36 mmol) afforded **42b** (900 mg, 68%) as a colorless oil, whose spectral data were identical with those of the authentic data.<sup>18)</sup>

#### (3-Allylfuran-2-yloxy)triisopropylsilane (**42c**)



Following the general procedure, the reaction of **41c** (257 mg, 2.07 mmol) with  $\text{Et}_3\text{N}$  (866  $\mu\text{L}$ , 6.21 mmol) and TIPSOTf (667  $\mu\text{L}$ , 2.48 mmol) afforded **42c** (441 mg, 76%) as a colorless oil;

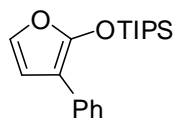
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 6.13 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 5.87 (ddt,  $J$  = 6.4, 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 5.05 (dq,  $J$  = 16.8, 1.6 Hz, 1 H), 4.98 (dq,  $J$  = 10.0, 1.6 Hz, 1 H), 3.02 (dt,  $J$  = 6.4, 1.6 Hz, 2 H), 1.26 (m, 3 H), 1.10 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 18 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 137.1, 130.1, 114.6, 112.7, 94.1, 28.1, 17.6, 12.4;

FTIR (neat) 2946, 2869, 1648, 1521, 1410, 1250, 1070, 995, 883, 687  $\text{cm}^{-1}$ ;

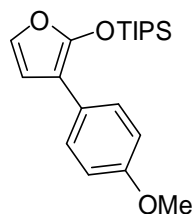
HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  (M) $^+$  280.1859, found 280.1857.

**(3-Phenylfuran-2-yloxy)triisopropylsilane (42d)**



Following the general procedure, the reaction of **41d** (235 mg, 1.47 mmol) with Et<sub>3</sub>N (615  $\mu$ L, 4.4 mmol) and TIPSOTf (473  $\mu$ L, 1.76 mmol) afforded **42d** (376 mg, 81%) as a yellow oil;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 1.33 (m, 3 H), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 18 H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.0, 133.2, 131.4, 128.3, 125.4, 124.9, 110.5, 97.4, 17.6, 12.4;  
FTIR (neat) 2946, 2868, 1619, 1530, 1412, 1233, 1146, 1055, 979, 883, 838, 764, 692 cm<sup>-1</sup>;  
HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si (M)<sup>+</sup> 316.1859, found 316.1860.

**(3-(4-Methoxyphenyl)furan-2-yloxy)triisopropylsilane (42e)**

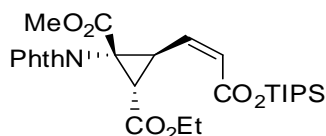


Following the general procedure, the reaction of **41e** (146 mg, 0.770 mmol) with Et<sub>3</sub>N (322  $\mu$ L, 2.31 mmol) and TIPSOTf (247  $\mu$ L, 0.924 mmol) afforded **42e** (245 mg, 92%) as a yellow oil;  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.30 (m, 3 H), 1.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 18 H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.1, 152.3, 131.2, 126.5, 125.9, 113.8, 110.5, 97.1, 55.2, 17.6, 12.4;  
FTIR (neat) 2944, 2866, 1631, 1517, 1247, 980, 883, 830, 668 cm<sup>-1</sup>;  
HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si (M)<sup>+</sup> 346.1964, found 346.1965.

**General Procedure for the synthesis of cyclopropane:**

A mixture of dehydroamino acid ester (1.0 eq.) and 2-siloxyfuran (10 eq.) in a sealed tube was heated at 120 °C. After 19–21 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, then it was purified by flash column chromatography on silica to give the product.

**(1S\*,2R\*,3R\*)-2-Ethyl 1-methyl 1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((Z)-3-oxo-3-(triisopropylsilyloxy)prop-1-enyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (45a)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (36.4 mg, 0.120 mmol) with 2-siloxyfuran

(288 mg, 1.20 mmol) afforded **45a** (41.5 mg, 62%) as a yellow oil;

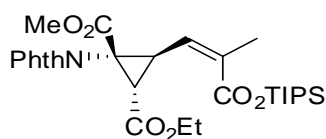
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (m, 2 H), 7.73 (m, 2 H), 6.29 (dd,  $J = 11.4, 8.7$  Hz, 1 H), 6.08 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 4.30 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.09 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 1.31 (m, 3 H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 18 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 167.0, 165.2, 138.5, 134.2, 134.1, 126.2, 123.6, 123.5, 61.5, 53.5, 42.6, 34.0, 32.8, 17.7, 13.9, 11.9;

FTIR (neat) 2951, 2871, 1730, 1398, 1273, 1202, 721  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  544.2367, found 544.2369.

**2-Ethyl 1-methyl (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-2-methyl-3-oxo-3-(((triisopropylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (**45b**)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (30.3 mg, 0.100 mmol) with 2-siloxy-3-methylfuran (254 mg, 1.00 mmol) afforded **45b** (26.2 mg, 47%) as a colorless oil;

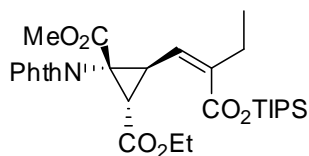
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 6.03 (dd,  $J = 9.0, 1.2$  Hz, 1 H), 4.09 (dd,  $J = 9.0, 8.4$  Hz, 1 H), 4.09 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.34 (m, 3 H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.08 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 18 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 167.2, 166.8, 134.3, 134.2, 134.1, 131.8, 123.6, 123.5, 61.4, 53.4, 42.6, 33.9, 33.7, 21.5, 17.8, 13.9, 11.9;

FTIR (neat) 2948, 2869, 1730, 1408, 1273, 1175, 884, 721  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (CI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  558.2523, found 558.2527.

**2-Ethyl 1-methyl (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-2-(((triisopropylsilyl)oxy)carbonyl)but-1-en-1-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (**45c**)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (22.1 mg, 73.0  $\mu\text{mol}$ ) with **42a** (196 mg, 0.730 mmol) afforded **45c** (20.9 mg, 50%) as a colorless oil;

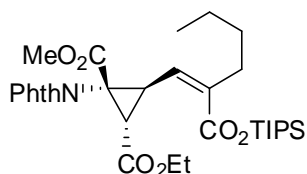
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 5.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.08 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 4.00 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 2.39 (m, 2 H), 1.34 (m, 3 H), 1.21 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.09 (m, 21 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 167.2, 166.8, 140.4, 134.2, 134.1, 130.1, 124.8, 123.6, 61.4, 53.3, 42.6, 34.0, 33.7, 28.1, 17.8, 13.9, 13.3, 12.0;

FTIR (neat) 2948, 2869, 1732, 1409, 1274, 1231, 771, 722  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 572.2680, found 572.2679.

**2-Ethyl**                      **1-methyl**                      **(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-2-(((triisopropylsilyl)oxy)carbonyl)hex-1-en-1-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (45d)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (20.0 mg, 66  $\mu\text{mol}$ ) with **42b** (196 mg, 0.660 mmol) afforded **45d** (21.8 mg, 55%) as a colorless oil;

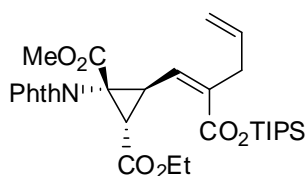
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 5.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.08 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 3.98 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 2.34 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.34 (m, 5 H), 1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 18 H), 0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 167.2, 166.8, 139.1, 134.2, 134.1, 130.9, 124.8, 123.5, 61.4, 53.3, 42.6, 35.0, 34.0, 33.8, 31.1, 22.3, 17.8, 13.9, 13.9, 12.0;

FTIR (neat) 2954, 2869, 1731, 1409, 1274, 884, 762, 721  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 600.2993, found 600.2986.

**2-Ethyl**                      **1-methyl**                      **(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-2-(((triisopropylsilyl)oxy)carbonyl)penta-1,4-dien-1-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (45e)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (20.0 mg, 66.0  $\mu\text{mol}$ ) with **42c** (185 mg, 0.660 mmol) afforded **45e** (30.0 mg, 78%) as a colorless oil;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 6.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 5.83 (ddt,  $J = 16.4, 10.0, 6.4$  Hz, 1 H), 5.10 (m, 2 H), 4.08 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 4.04 (dd,  $J = 8.8, 8.4$  Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H), 3.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 1.34 (m, 3 H), 1.21 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 18 H);

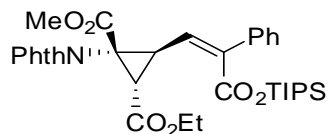
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 167.1, 166.4, 136.9, 135.2, 134.3, 134.2, 134.1, 132.4, 123.5, 116.9, 61.5, 53.4, 42.6, 38.8, 33.9, 33.7, 17.8, 13.9, 11.9;

FTIR (neat) 2947, 2869, 1730, 1408, 1272, 884, 755, 721, 668  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 584.2680, found 584.2679.



**2-Ethyl 1-methyl (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-3-oxo-2-phenyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (45f)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (20.0 mg, 66.0  $\mu$ mol) with **42d** (209 mg, 0.660 mmol) afforded **45f** (10.2 mg, 25%) as a yellow oil;

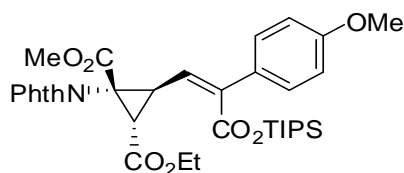
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (m, 2 H), 7.75 (m, 2 H), 7.32 (m, 5 H), 6.31 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 4.11 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 4.00 (dd,  $J$  = 9.2, 7.8 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.17 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 1.33 (m, 3 H), 1.23 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 1.02 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 18 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 167.1, 166.3, 140.5, 138.4, 134.3, 134.2, 134.1, 131.7, 128.0, 127.9, 127.7, 123.6, 61.6, 53.5, 42.7, 34.1, 33.9, 17.7, 14.0, 11.9;

FTIR (neat) 2948, 2868, 2310, 1732, 1408, 1215, 885, 759, 721  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{NO}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  620.2680, found 620.2680.

**2-Ethyl 1-methyl (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-((*Z*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3-((triisopropylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (45g)**



Following the general procedure, the reaction of **29** (20.0 mg, 66.0  $\mu$ mol) with **42e** (228 mg, 0.660 mmol) afforded **45g** (12.9 mg, 30%) as a yellow oil;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (m, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.29 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.23 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H), 4.09 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 3.94 (dd,  $J$  = 9.2, 8.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 1.32 (m, 3 H), 1.22 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 18 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 167.2, 166.7, 159.3, 140.0, 134.1, 130.9, 129.9, 129.1, 124.82, 124.83, 123.6, 113.5, 61.5, 55.3, 53.5, 42.7, 34.1, 34.0, 17.7, 14.0, 11.9;

FTIR (neat) 2949, 2869, 1731, 1513, 1408, 1253, 1036, 885, 755, 722  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{NO}_9\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  650.2785, found 650.2790.

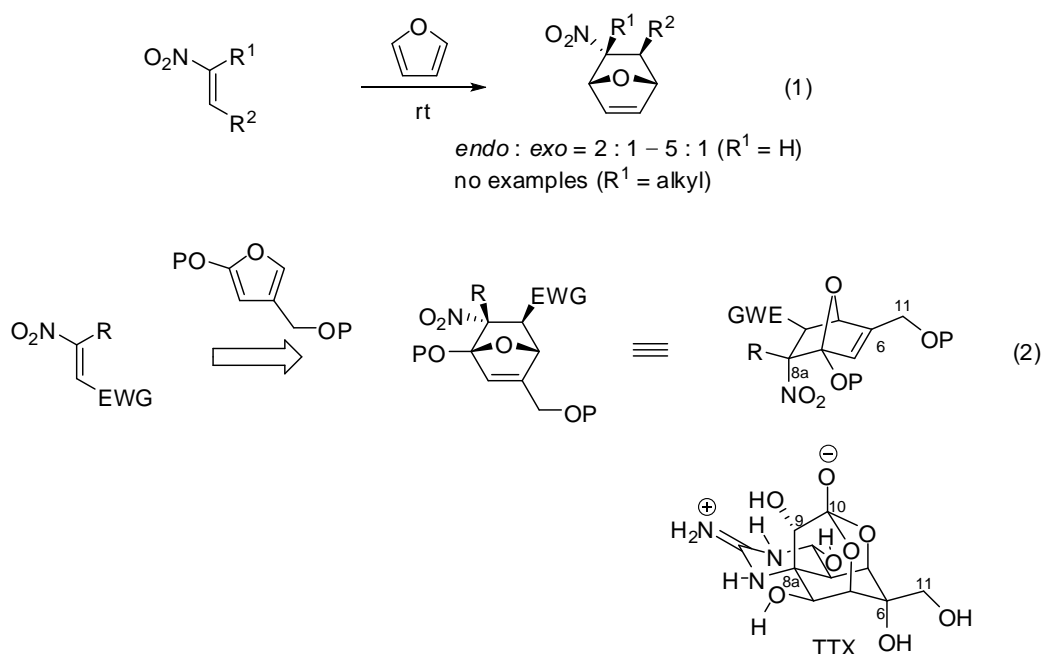
## References for Chapter 2

- 1) (a) Cernak, T. A.; Gleason, J. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 102–110. (b) Pyne, S. G.; Dikic, B.; Gordon, P. A.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *21*, 1505–1506. (c) Isobe, K.; Mohri, C.; Sano, H.; Mohri, K.; Enomoto, H.; Sano, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3236–3238. (d) Tsuda, Y.; Ohshima, T.; Sano, T.; Toda, J. *Heterocycles* **1982**, *19*, 2027–2032.
- 2) Yasuno, Y.; Hamada, M.; Yamada, T.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1884–1888.
- 3) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1984**, 53–60.
- 4) Mazurkiewicz, R.; Kuz'nik, A.; Grymel, M.; Kuz'nik, N. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 36–40.
- 5) (a) Ramazani, A.; Kardan, M.; Noshiranzadeh, N. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 383–390. (b) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Schuda, P. F. *Org. Synth.* 1983, 61.
- 6) CCDC 1042557 contains the supplementary crystallographic data which can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- 7) Gray, D. O.; Fowden, L. *Biochem.* **1962**, *82*, 385–389.
- 8) Shimamoto, K.; Ohfuné, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 407–423.
- 9) (a) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181–7192. (b) Ye, T.; Mckerverey, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160. (c) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364. (d) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264. Recent reviews for synthesis of natural compound: (e) Pei, T.; Yong, Q. *Synthesis* **2012**, *44*, 2969–2984.
- 10) (a) Sato, Y.; Kuramochi, K.; Suzuki, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 626–629. (b) Itoh, K.; Kishimoto, S. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1127–1138. (c) Barluenga, J.; Prado, A. D.; Santamaria, J.; Tomas, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1326–1331. (d) Itoh, K.; Iwata, S.; Kishimoto, S. *Heterocycles* **2006**, *68*, 395–400. (e) Cruz, D. C.; Yuste, F.; Diaz, E.; Ortiz, B.; Sanchez-Obregon, R.; Walls, F.; Ruano, J. L. G. ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) **2005**, *6*, 211–221. (f) Huisgen, R.; Mloston, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4981–4984. (g) Desmaison, G.; Mloston, G.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4977–4980. (g) Huisgen, R.; Mloston, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 349–354. (h) Mloston, G.; Huisgen, R. *Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1279–1282.
- 11) (a) Boukouvalas, J.; Marion, O. *Synlett* **2006**, 1511–1514. (b) Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8109–8112. (c) Yoneda, E.; Zhang, S. W.; Zhou, D. Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8671–8576.
- 12) (a) Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7562–7566. (b) Oh, C. H.; Park, S. J.; Ryu, J. H.; Gupta, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7039–7042.
- 13) Rosso, G. B.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185–188.
- 14) (a) Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465–5468. (b) Kempainen, E. K.; Sahoo, G.; Valkonen, A.; Pihko, P. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1086–1089.
- 15) Daumas, M.; Vo-Quang, L.; Le G. F. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3395–3401.

- 16) Lafontaine, J. A.; Provencal, D. P.; Gardelli, C.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.
- 17) Nava, L.; Martinez, R.; Genet, J.; Darses, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6159–6169.
- 18) Boukouvalas, J.; Loach, R. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8109–8112.

### 第三章：ニトロオレフィンを用いた DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築

第二章の結果を受けてアミノ基の合成等価体であり、かつ強力な電子吸引能力を持つニトロオレフィンの DA 反応により、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を構築する計画を立てた。ニトロオレフィンは非常に反応性が高く、フランとも室温下で DA 反応が進行することが知られている。<sup>1)</sup>しかしながら、 $\beta$ 位に炭素鎖( $R^2$ )を持つ 2 置換ニトロオレフィンは無置換フランとの反応例がほとんどである(式 1)。<sup>2)</sup>さらにテトロドトキシンの C9,10 に相当するアルキル側鎖を持ったニトロオレフィン、すなわち $\alpha$ 位に炭素鎖( $R^1$ )を持つ 3 置換ニトロオレフィンとフランとの DA 反応は報告されていない。故に置換基の種類や置換基パターンが反応性、選択性にどのような影響を与えるかは未知であった。序論でも述べたが式 2 に示すような酸素官能基、炭素鎖を有するニトロオレフィンとフランとの組み合わせで DA 反応が進行することが理想的である。そこでまず DA 反応における両基質の適用範囲について調査した。

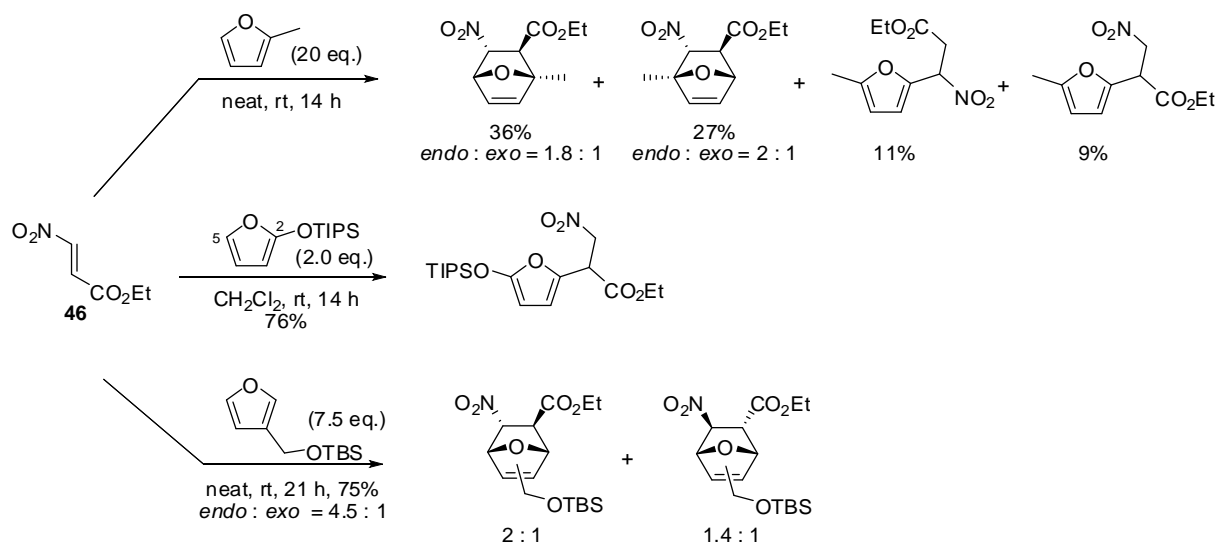


#### 3-1 置換基の種類、置換基パターンの調査

##### 置換フランとの反応

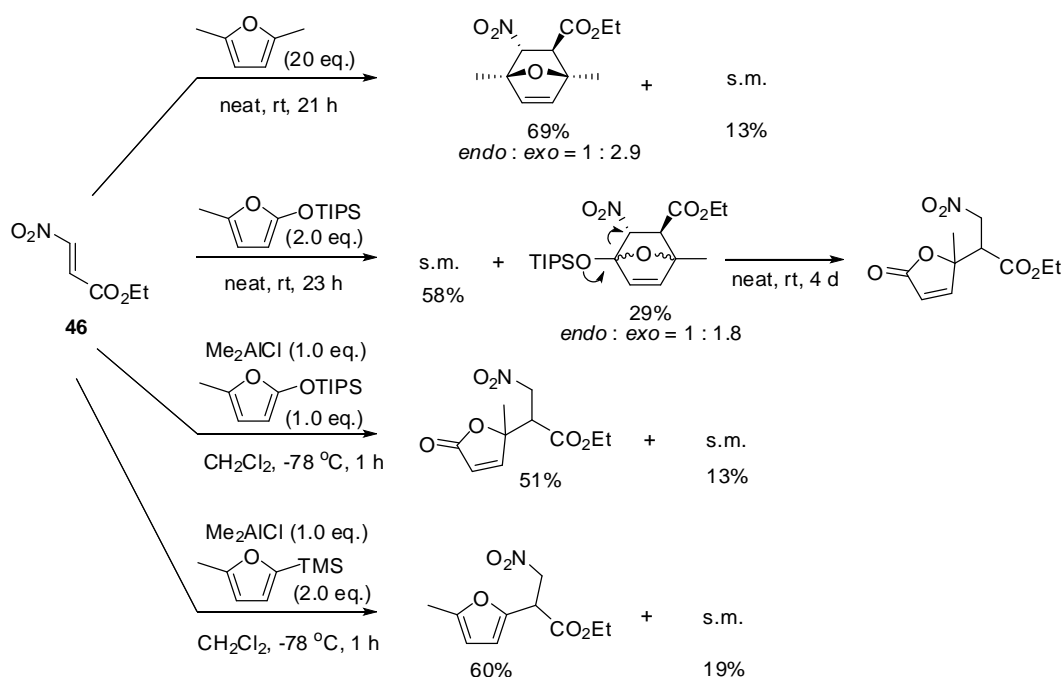
2 置換ニトロオレフィン **46** を用いてモノ置換フランとの DA 反応を試みた(Scheme 3-1)。<sup>3)</sup>単純なアルキル置換基をもつ基質として過剰量の 2-メチルフランと室温下無溶媒で反応させると DA 反応と共役付加が競合した。この時 DA 生成物の位置、立体異性体と 2 種の共役付加体が混在して得られ、選択性はほとんど発現しなかった。これはメチルエステル体を用

いた報告例と一致している。<sup>4)</sup>酸素官能基を含む基質として 2-シロキシフランを用いたところ、共役付加体のみを与えた。この原因としては嵩高い TIPS 基の立体障害による 2 位の反応性の低下、あるいは酸素原子の電子供与能による 5 位の反応性の向上によるものであると推測している。次に 3-フランメタノールの TBS 保護体との反応を試みると DA 反応のみが進行した。立体選択性は *endo*/*exo*=4.5 : 1 と向上したが位置選択性は乏しかった。



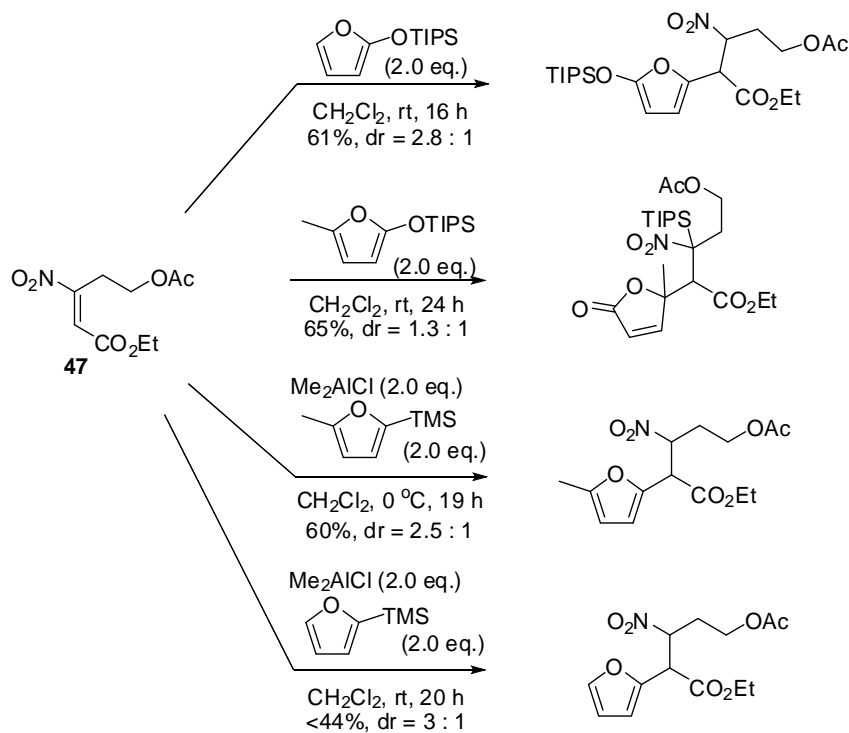
**Scheme 3-1.** DA reaction of nitroolefin **46** with monosubstituted furans

次に 2,5-ジ置換フランとの DA 反応を試みた(Scheme 3-2)。2,5-ジメチルフランとの反応では DA 反応のみが進行した。この時、原料回収がみられ反応性はやや低下した。フラン上の 1 つのメチル基をシロキシ基に置き換えると、大幅な原料回収を伴って 29%で DA 生成物を得た。これはシロキシ基との立体障害によりさらに反応性が低下したものと考察している。本生成物は不安定でありβ開裂が進行することによりフラノン体を与えた。これは、シロキシ基からの電子供与とニトロ基の電子求引効果によるものと考えられる。この開裂反応は  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  を用いる条件下で加速され、 $-78$  度 1 時間で速やかにフラノン体を与えた。 $\text{Me}_2\text{AlCl}$  存在下、酸素官能基等価体として直接 TMS 基を置換させたフランと反応させた場合も共役付加体のみが得られた。<sup>5)</sup>



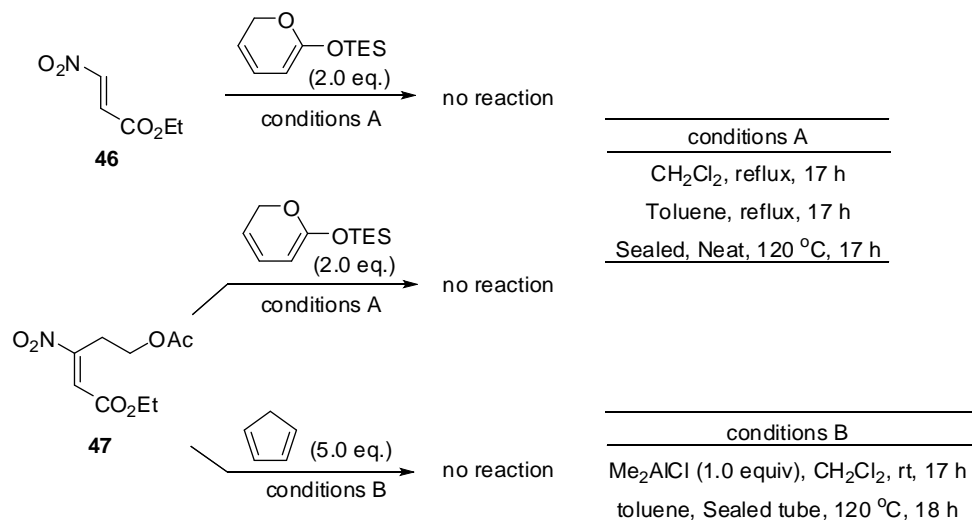
**Scheme 3-2.** DA reaction of **46** with 2,5-disubstituted furans

炭素炭素結合形成段階の削減による効率化を目的として、Ethylol 基を導入した 3 置換ニトロオレフィン **47** の DA 反応を試みた。<sup>3c)</sup>しかし、いずれのフラン<sup>6)</sup>を用いた場合も共役付加体のみを与えた。この原因としては立体及び電子的な要因が考えられる(後述)。



**Scheme 3-3.** DA reaction of nitroolefin **47** with substituted furans

他のジエンとして既知の方法で合成したピロン<sup>7)</sup>を用いて反応を試みたが、下に示した加熱条件下 DA 生成物を得ることはできなかった(Scheme 3-4)。**47** は、反応性に富むシクロペンタジエンを用いた場合も反応は進行しなかった。

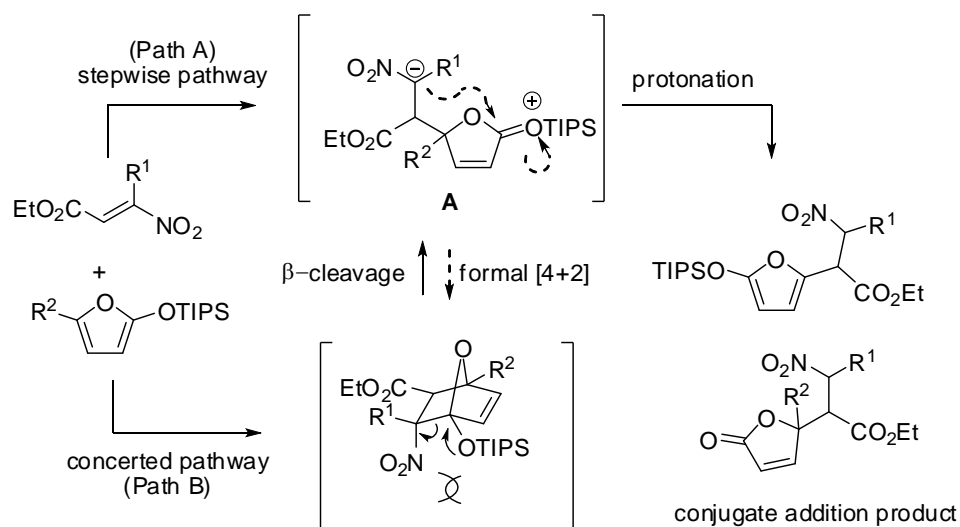


**Scheme 3-4.** DA reaction using other dienes

以上の結果をまとめる。フランの 2 位に置換基が存在すると共役付加体の競合が促進されること、2,5-ジ置換タイプでは DA 反応は進行するものの反応性が低下すること、2 位に酸素官能基やシリル基が置換していると共役付加体のみを与える、あるいは開裂反応を促進させること、3 位に嵩高いアルキル置換基を導入することで立体選択性は向上するが位置選択性はほとんど発現しないこと、3 置換ニトロオレフィンを用いるともっぱら共役付加体のみを与えることがわかった。

### 反応機構

共役付加体が生成する原因について考察した。推定反応機構を Scheme 3-5 に示す。1 段階目から共役付加が進行する経路 (Path A) と DA 反応を経て生成する経路 (Path B) の 2 つが考えられる。Path A において、中間体 A から段階的な分子内環化が起これば DA 生成物を与える。この時、新たに形成される炭素炭素結合を構成する炭素は嵩高いシロキシ基を含む 4 級炭素となる。故に立体障害のために環化が進行しなかったと考えられる。一方、Path B で一旦 DA 生成物が生成した場合もシロキシ基からの電子供与とニトロ基の電子求引能力が引き金となり、 $\beta$ 開裂が進行し中間体 A を介して共役付加体が生成したと考えられる。Ethylol 基が置換した 3 置換ニトロオレフィン **47** の場合は 2 置換ニトロオレフィン **46** の時と比較して立体障害による影響がさらに大きくなることで、上記の電子供与—吸引効果が強まった結果、DA 生成物が全く観測されなかったと考えている。現在のところ、いずれの反応経路で生成しているかは明らかではないものの、以上の考察から DA 反応に制御する上でフランの 2 位に酸素官能基を据えること、及び 3 置換ニトロオレフィンの使用は非常に困難であると結論付けた。

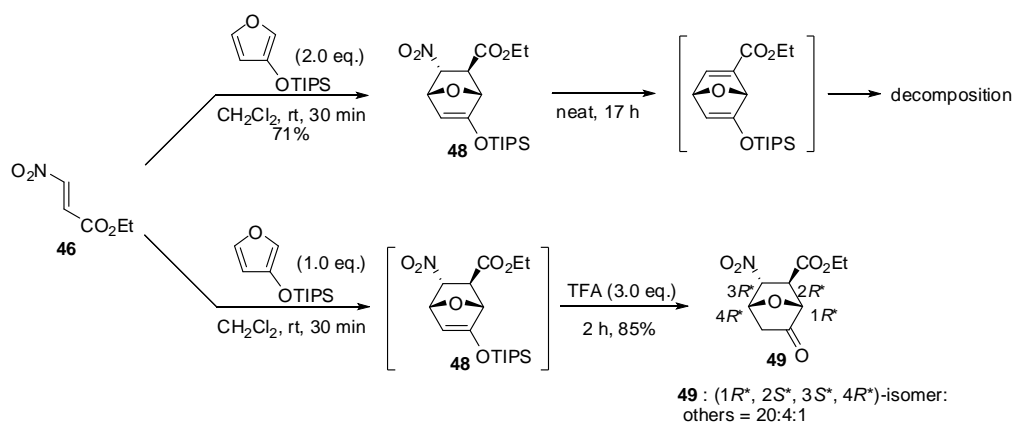


**Scheme 3-5.** Proposed reaction mechanism of conjugate addition

### 3-2 オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築

#### 3-シロキシフランによる DA 反応

これまでの結果を踏まえ、2 置換ニトロオレフィン **46** と 2,5-無置換かつ 3 位に酸素官能基を持つフランとの組み合わせで反応を試みた (Scheme 3-6)。3-シロキシフラン<sup>8)</sup>を用いて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中室温で反応させると、期待通りすみやかに望む DA 反応が進行した。しかし、生成物であるシリルエノールエーテル体 **48** は不安定であり、室温で放置するとニトロ基の  $\beta$  脱離を伴って分解することがわかった。そこで、DA 反応後 One-pot で TFA 処理することによりケトエステル体 **49** を 85% と高収率で単離することできた。**49** は単一の位置異性体かつ、望む立体化学 ( $1R^*$ ,  $2R^*$ ,  $3R^*$ ,  $4R^*$ ) を持つジアステレオマーが主生成物として得られた。これによりオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の位置及び立体選択的構築に成功した。

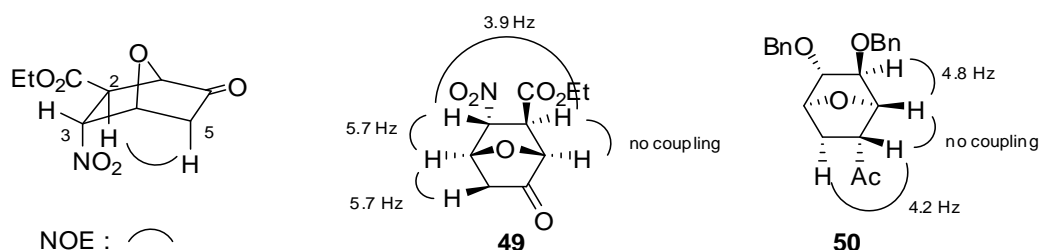


**Scheme 3-6.** DA reaction of **46** and 3-siloxyfuran

#### 立体化学の決定



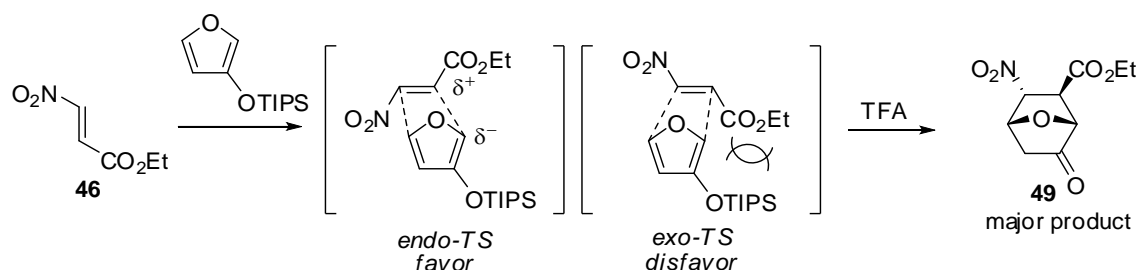
生成物 **49** の相対立体配置は、NOE 相関と既知物質との  $^1\text{H}$  NMR におけるカップリング定数の比較によって決定した(Figure 3-1)。 $^9\text{H}$  5 位の *endo* プロトンは 2 位のプロトンと相関があった一方、エステル基と 3 位のプロトンとは相関が観測されなかった。また、既知物質 **50** のカップリング定数から分かるようにオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格は特徴的なカップリングパターンを示す。すなわち、橋頭位のプロトンはその  $\alpha$  位のプロトンと *trans* の関係にある時はカップリング定数を示す一方で、*cis* の関係にあるとカップリングしない。これは、二面角が約  $90^\circ$  になるように双方のプロトンが配置しているためである。合成した **49** もこの傾向と一致するカップリングパターンを示した。以上より、**49** は望む立体化学を有していることを決定した。



**Figure 3-1.** Determination of relative stereochemistry of **49**

### 選択性

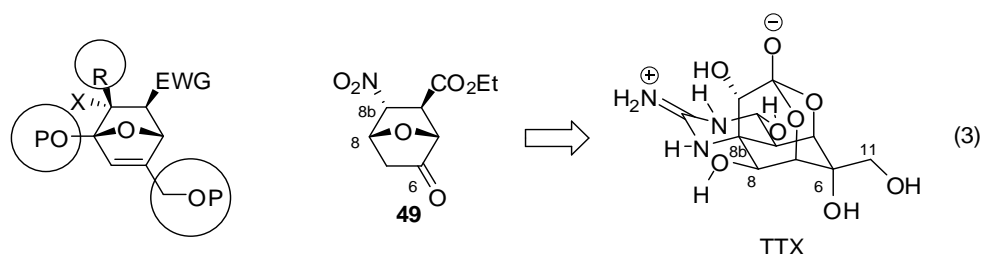
*exo* 体の遷移状態は嵩高い TIPS 基とエステル基との立体反発があるために *endo* 体が優先して得られたと考えられる(Scheme 3-7)。また、位置選択性発現には電子供与性置換基であるシロキシ基の存在が重要であり、電子リッチなフランの 2 位と電子不足なニトロオレフィンの  $\beta$  位で反応が進行することで、単一の生成物が得られたと考えている。この仮説を支持する結果として、3 位に Methylol 基を持つフランでは、位置異性体の混合物が得られている(Scheme 3-1)。



**Scheme 3-7.** Regio and stereoselectivity of DA reaction

本生成物 **49** は当初の想定化合物と比較すると、8 位の酸素官能基と 6 位、8b 位の 2 つのアルキル側鎖が欠けている(式 3)。しかし、TTX のシクロヘキサンコアを窒素官能基と 3 つの酸素官能基を備えた状態で立体選択的に構築できたこと、及び残る炭素鎖導入の足がかりとな

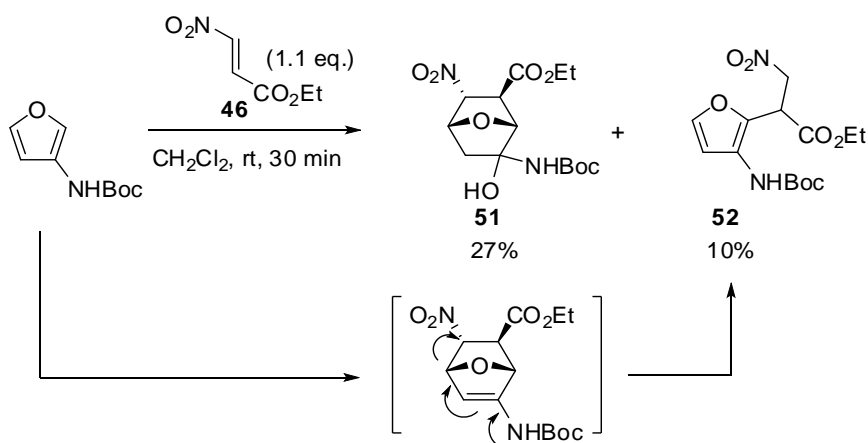
る官能基、すなわちニトロ基、ケトン基を適切な位置に導入できていることから、全合成にむけて本合成ブロックの使用を決めた。一方で、原料であるシロキシフランは不安定であり、大量合成による量的供給には課題が残った。



### 3-3 アミノフランによる量的供給

#### アミノフランの DA 反応

前項の課題を受け、シロキシフランの合成等価体として新たにアミノフランを利用する計画をたてた。アミノフランは既知の方法により 1 段階で合成可能である。<sup>10)</sup> 本化合物はシロキシフランとは対照的に室温下では固体で取り扱いが容易であり、大量合成にも適用できた。アミノフランを用いて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中室温で反応を試みたところ、反応は速やかに進行した (Scheme 3-8)。しかし、この場合水が付加してヘミアミナル化した DA 生成物 **51** に加え、共役付加体 **52** の生成が競合した。この原因としては DA 反応が進行して得られるエナミン体が不安定であり、エナミン部位から解裂反応が進行することによって生成したと考えられる。

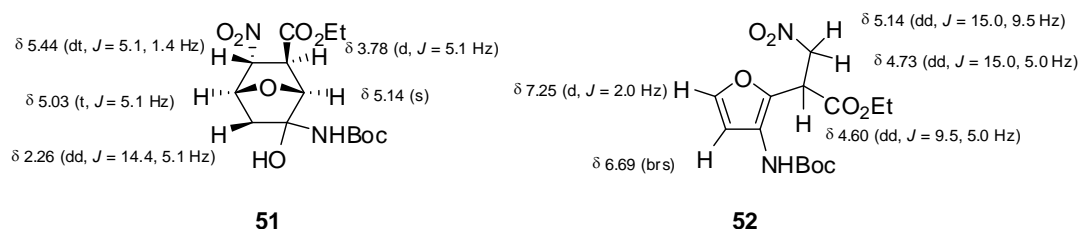


**Scheme 3-8.** DA reaction of aminofuran

#### 構造と立体化学の決定

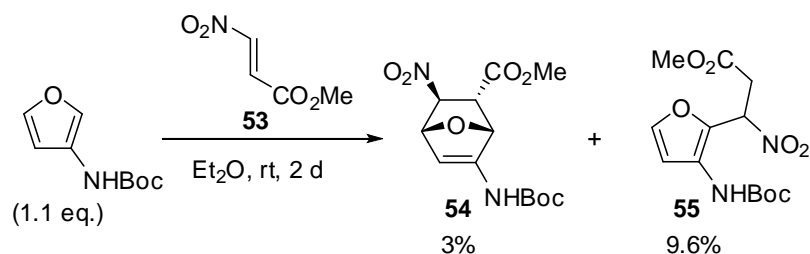
生成物の構造及び相対立体配置は  $^1\text{H}$  NMR におけるケミカルシフト値とカップリング定数

によって決定した。DA 生成物 **51** は Figure 3-1 で述べた際と同様のカップリングパターンを示し、望む立体化学を持つものが主生成物として得られていることがわかった(Figure 3-2)。一方、共役付加体 **52** は DA 体とは異なるスペクトルを示した。すなわち、芳香族領域( $\delta$  7.25)のピーク、及びジェミナルカップリング( $J = 15.0$  Hz)が観測された。これにより、**52** は DA 生成物ではなく共役付加生成物であると決定した。

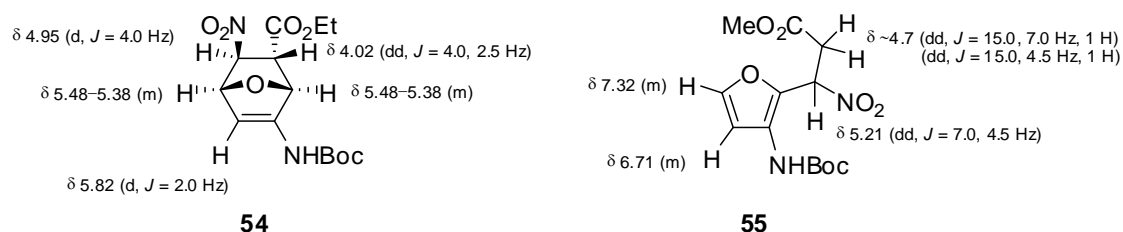


**Figure 3-2.** Determination of structure and relative stereochemistry of **51** and **52**

本反応はメチルエステル体 **53** を用いた類似例が報告されている(Scheme 3-9)。<sup>11)</sup>しかし、得られる生成物の構造や立体化学は著者とは異なり、ヘミアミナル体ではなくエナミン体 **54** が、*endo* 体ではなく *exo* 体として、共役付加体はニトロ基の $\alpha$ 位で付加した **55** が得られている。報告されている  $^1\text{H}$  NMR におけるケミカルシフト値とカップリング定数を示した(Figure 3-3)。後述するが、著者が合成した DA 生成物 **51** から誘導した化合物の X 線結晶構造解析により、構造と立体化学を確認しており Figure 3-2 に示す化合物のアサインに間違いはないものと考えている。



**Scheme 3-9.** Similar example in DA reaction of aminofuran

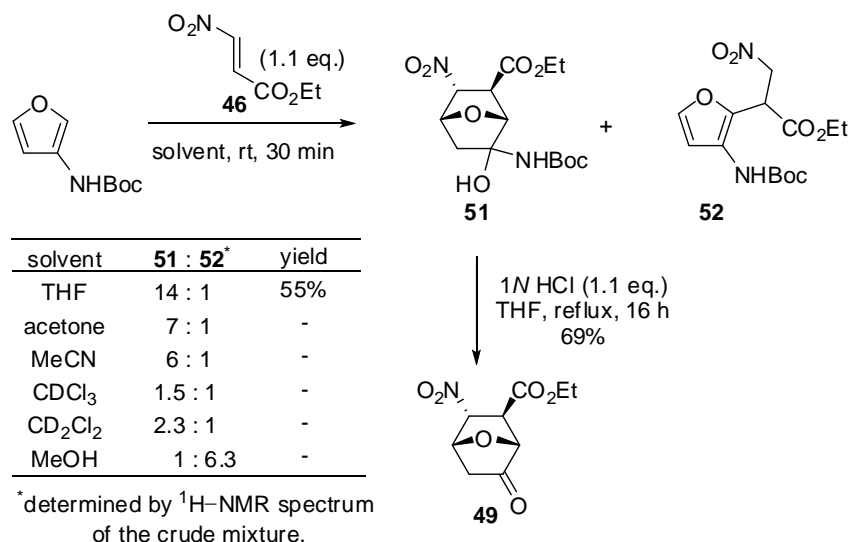


**Figure 3-3.** Chemical shift and Coupling constant in  $^1\text{H}$  NMR spectrum

### 溶媒の検討

収率改善を目的として、溶媒を検討した(Scheme 3-10)。非プロトン性配位性溶媒として THF、

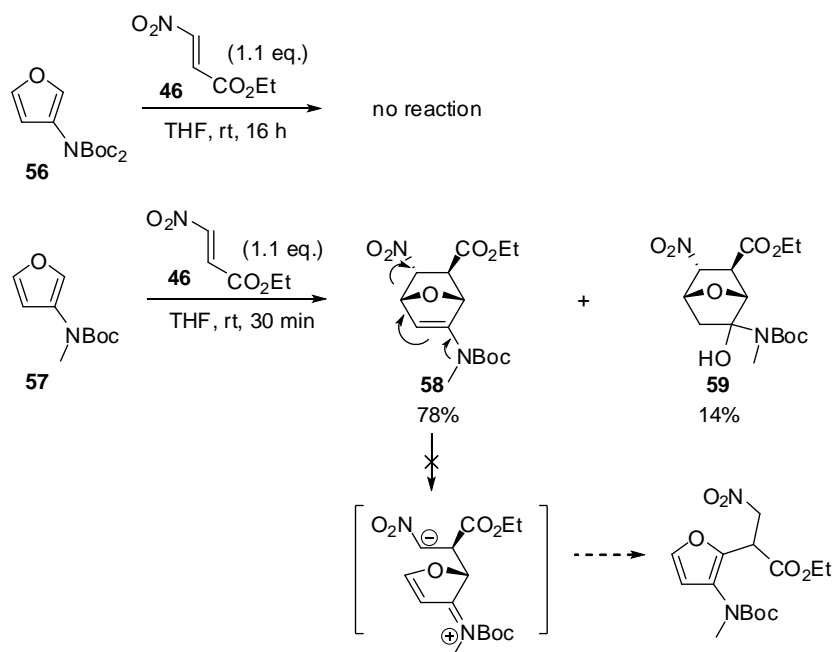
acetone、MeCN を用いて反応を試みるとヘミアミナル体 **51** が優先的に得られ、THF を適用したときに最も良い結果を与えた。しかしながら、**51** は不安定であり単離収率は 55%、ケトエステル **49** への変換も 1*N* HCl を用いる温和な条件を適用したが 69% と中程度の収率にとどまった。プロトン性溶媒である MeOH 中では、選択性が逆転しもっぱら共役付加体 **52** を与えた。現在のところ、これについての詳細な理由は分かっていない。



**Scheme 3-10.** Screening of solvents

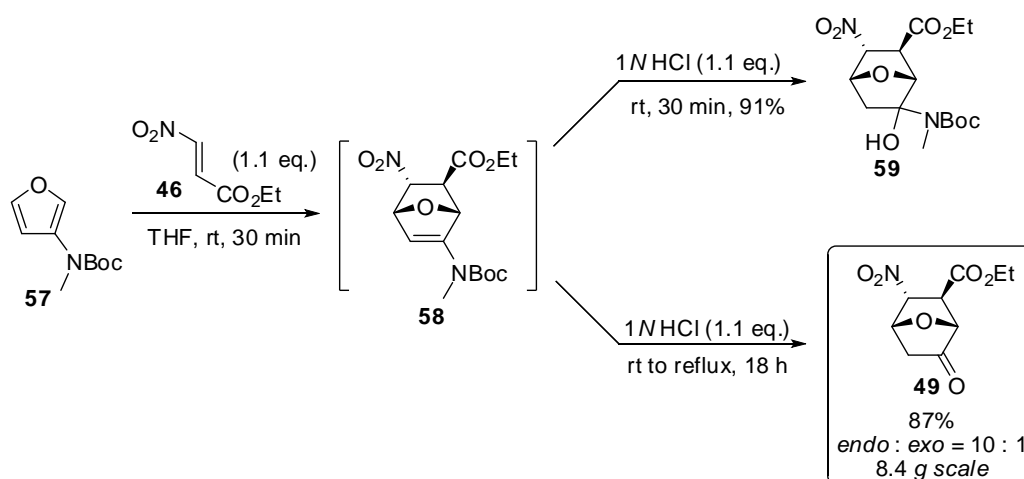
### 窒素の化学修飾による収率改善

不安定なヘミアミナル体 **51** の安定性の向上を狙い、窒素上に置換基を導入した基質を用いて反応を試みた(Scheme 3-11)。ジ Boc 体 **56** では DA 反応自体が進行しなかったが、Me 基を導入したアミノフラン **57** を用いたところ共役付加体の生成を抑制でき、エナミン体 **58** を単一の生成物として得ることができた。カラムクロマトグラフィーによる精製後、一部が水和したヘミアミナル体 **59** も副生したが合計 92% と大幅に収率を改善できた。この要因としては、Boc 保護体とは対照的にエナミンが開裂して生成するイミンがより不安定なイミニウムカチオンとなるために窒素からの電子供与が抑制されたためであると考察している。



**Scheme 3-11.** Improvement of yield using substituted aminofurans

TLC 分析により DA 反応の進行を確認した後に反応溶液に塩酸を添加するとヘミアミナル体 **59** の生成が加速され、室温下ですみやかに **59** を単一の生成物として与えた (Scheme 3-12)。ケトンへの変換は塩酸存在下 reflux することで完結し、望むケトエステル体 **49** を One-pot、87% 収率で得ることに成功した。本反応はグラムスケールでの反応にも適用可能であり、全合成に向けて足場を固めることができた。



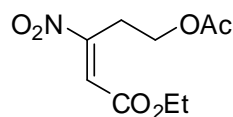
**Scheme 3-12.** One-pot synthesis of ketoester **49**

### 第三章のまとめ

本章ではニトロオレフィンとフランとの DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築について述べた。置換基の種類、置換基パターンを検討した結果、2 置換ニトロオレフィン **46** と 3-シロキシフランを組み合わせることにより、位置及び立体選択的に望む DA 反応に制御できた。また、窒素上に Me 基を導入したアミノフラン **57** を適用することで、量的供給の課題も解決した。

## Experimental Section for Chapter 3

### (*E*)-Ethyl 5-acetoxy-3-nitropent-2-enoate (**47**)



The mixture of 3-nitropropyl acetate (810 mg, 6.10 mmol) and Amberlst A-21 (405 mg, 50 wt%) was added ethyl glyoxalate (50% in toluene, 1.2 mL, 6.10 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was filtered to remove the catalyst. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a crude residue, which was used in the next reaction without further purification. The crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) and cooled to -78 °C. Then MsCl (3.1 mL, 41.0 mmol) was added dropwise followed by Et<sub>3</sub>N (5.7 mL, 41.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h and allowed to warm to room temperature. Sat. NH<sub>4</sub>Cl was added to the mixture, which was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated to give **47** (762 mg, 61%, 2 steps) as a yellow oil;

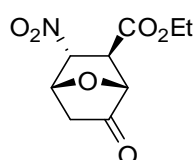
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (s, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 3.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 163.5, 159.5, 123.4, 61.8, 61.1, 52.3, 26.7, 13.8;

FTIR (neat) 1740, 1728, 1540, 1372, 1229, 1195, 1040 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (CI) *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 232.0821, found 232.0822.

### Ethyl (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-3-nitro-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (**49**)



To a solution of 3-siloxyfuran (48.0 mg, 0.200 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added nitroolefin **46** (31.9 mg, 0.220 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min and then TFA (46 μL, 0.600 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10 : 1) to give **49** (38.9 mg, 85%, dr = 20 : 4 : 1) as a mixture of diastereomers;

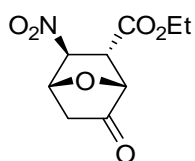
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.66 (ddd, *J* = 5.7, 3.9, 1.5 Hz, 1 H), 5.38 (brt, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 2.66 (ddt, *J* = 18.5, 5.7, 1.5 Hz, 1 H), 2.24 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.7, 168.1, 86.2, 83.2, 77.8, 62.9, 47.8, 38.7, 14.1;

FTIR (neat) 2985, 1777, 1738, 1554, 1375, 1251, 1230, 1150, 1004, 877, 781 cm<sup>-1</sup>;

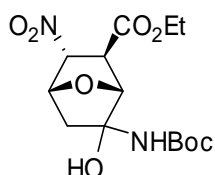
HRMS (CI) *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 230.0665, found 230.0664.

**Ethyl (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*R*\*)-3-nitro-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate**



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.64 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 5.19 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H), 4.71 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.12 (brdd,  $J$  = 6.6, 3.3 Hz, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.24 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1 H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H).

**Ethyl (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-hydroxy-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (**51**)**



To a solution of *N*-Boc-3-aminofuran (36.6 mg, 0.200 mmol) in THF (0.4 mL) was added nitroolefin **46** (31.9 mg, 0.220 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 10 : 1) to give **51** (18.7 mg, 27%) as yellow crystals and **52** (6.6 mg, 10%) as a colorless oil;

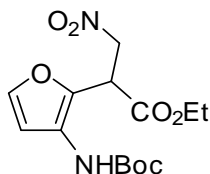
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.62 (brs, 1 H), 5.44 (dt,  $J$  = 5.1, 1.4 Hz, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 5.03 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.78 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 2.26 (dd,  $J$  = 14.4, 5.1 Hz, 1 H), 1.64 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.8, 155.4, 88.7, 87.4, 86.6, 81.8, 77.3, 62.2, 47.0, 40.4, 28.1, 14.0;

FTIR (neat) 3366, 2981, 2937, 1727, 1550, 1508, 1370, 1251, 1160, 1096, 1001, 912, 731  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (CI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_6$  [ $\text{M}-\text{NHBOC}-\text{H}$ ] $^-$  229.0586, found 229.0587.

**Ethyl 2-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)furan-2-yl)-3-nitropropanoate (**52**)**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.69 (brs, 1 H), 6.45 (brs, 1 H), 5.14 (dd,  $J$  = 15.0, 9.5 Hz, 1 H), 4.73 (dd,  $J$  = 15.0, 5.0 Hz, 1 H), 4.60 (dd,  $J$  = 9.5, 5.0 Hz, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 153.1, 141.9, 133.9, 123.2, 108.6, 81.0, 72.3, 62.5, 41.1, 28.2,

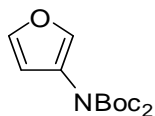


13.9;

FTIR (neat) 3352, 2981, 1733, 1702, 1559, 1503, 1372, 1250, 1163, 1019, 907, 740  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  329.1349, found 329.1343.

### DiBoc-aminofuran (56)



To a solution of *N*-Boc-3-aminofuran (512 mg, 2.80 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 mL) were added  $\text{Boc}_2\text{O}$  (624  $\mu\text{L}$ , 2.80 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (193  $\mu\text{L}$ , 2.80 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with  $\text{AcOEt}$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{AcOEt}$  = 5 : 1) to give **56** (690 mg, 87%) as a colorless oil;

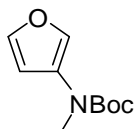
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (dd,  $J$  = 1.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.34 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 6.36 (dd,  $J$  = 1.8, 0.8 Hz, 1 H), 1.47 (s, 18 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.5, 141.9, 138.0, 125.4, 110.0, 82.9, 27.8;

FTIR (neat) 2977, 1739, 1705, 1383, 1363, 1269, 1233, 1149, 1122, 1055, 867, 764  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  284.1498, found 284.1495.

### *tert*-Butyl furan-3-yl(methyl)carbamate (57)



To a solution of sodium hydride (abt, 60% oil suspension, 960 mg, 24.0 mmol) in THF (40 mL) was added 3-aminofuran (3.78 g, 20.0 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0  $^\circ\text{C}$  and then MeI (1.5 mL, 24.0 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2.5 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at 0  $^\circ\text{C}$ , and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{AcOEt}$  = 15 : 1) to give **57** (3.57 g, 91%) as a colorless oil;

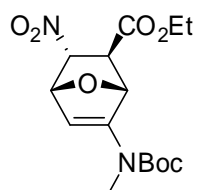
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (brs, 1 H), 7.29 (brs, 1 H), 6.54 (brs, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 141.0, 130.9, 130.1, 80.3, 77.2, 34.6, 27.8;

FTIR (neat) 2979, 1703, 1597, 1476, 1367, 1244, 1144, 1070, 870, 762  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$  197.1052, found 197.1057.

**Ethyl (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-6-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (**58**)**



To a solution of **57** (39.4 mg, 0.200 mmol) in THF (2 mL) was added nitroolefin **46** (31.9 mg, 0.220 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 15 : 1) to give **58** (53.4 mg, 78%) as yellow crystals and **59** (10.1 mg, 14%) as a colorless oil;

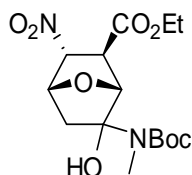
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.00 (brs, 1 H), 5.54 (dd, *J* = 4.7, 3.2 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1 H), 5.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 153.0, 152.3, 106.3, 86.7, 83.7, 82.9, 79.7, 62.2, 49.0, 35.2, 28.3, 14.1;

FTIR (neat) 2980, 1738, 1711, 1604, 1550, 1370, 1246, 1150, 765 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup> 343.1505, found 343.1506.

**Ethyl (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-6-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-6-hydroxy-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (**59**)**



To a solution of **57** (98.6 mg, 0.500 mmol) in THF (5 mL) was added nitroolefin **46** (79.8 mg, 0.550 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and then 1*N* HCl (550 μL) was added. The mixture was stirred for 30 min, diluted with H<sub>2</sub>O, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 1 : 1) to give **59** (167 mg, 91%) as a colorless oil;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.38 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 5.23 (brs, 1 H), 5.02 (brs, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.15 (brs, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H);

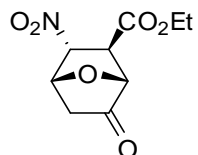
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 156.2, 92.6, 88.7, 86.6, 81.7, 77.2, 62.0, 46.2, 38.6, 33.8, 28.0, 14.0;

FTIR (neat) 3451, 2979, 1736, 1700, 1550, 1369, 1248, 1150, 1085, 759 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M-H)<sup>-</sup> 359.1454, found 359.1458.

**One-pot procedure for the synthesis of**

**Ethyl (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-3-nitro-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (**49**)**



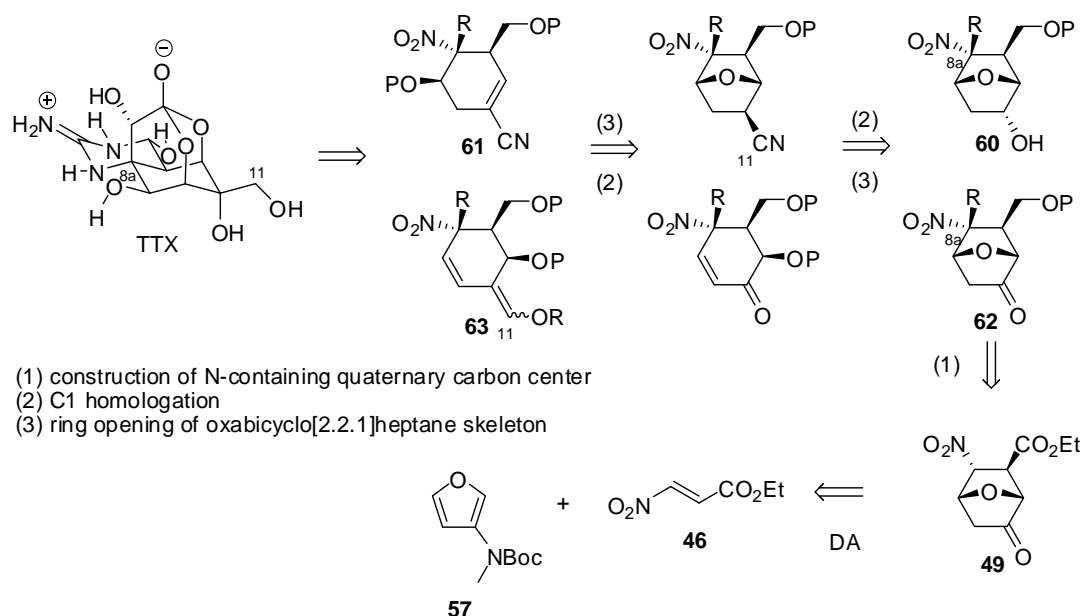
To a solution of **57** (7.23 g, 36.7 mmol) in THF (92 mL) was added nitroolefin **46** (5.86 g, 40.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and then 1*N* HCl (40.4 mL) was added. The mixture was refluxed for 18 h, diluted with H<sub>2</sub>O at room temperature, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **49** (8.41 g, 87%) as yellow crystals.

### References for Chapter 3

- 1) (a) Fort, E. H.; Scott, L. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6626–6628. (b) Kraus, G. A.; Thurston, J.; Thomas, P. J.; Jacobson, R. A.; Su, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1879–1882. (c) Moore, J. A.; Partain, E. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1105–1106.
- 2) (a) Oliver, K.; Rainer, E.; Rald, M.; Manfred, M. *J. Fluor. Chem.* **1997**, *81*, 205–210. (b) Sera, A.; Itoh, K.; Yamaguchi, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6547–6548. (c) Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 251–258. (d) Araujo, N.; Gil, M.; Roman, E.; Serrano, J. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2664–2674. (e) Balthazor, T. M.; Gaede, B.; Korte, D. E.; Shieh, H. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4547–4549. (f) Haring, M. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 556–561.
- 3) (a) Bwire, R.; Majinda, R.; Masesane, I.; Steel, P. *Pure. Appl. Chem.* **2009**, *81*, 105–112. (b) Tran, K.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3165–3167. (c) Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7027–7029. (d) Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438–2439.
- 4) Itoh, K.; Kitoh, K.; Kishimoto, S. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 392–406.
- 5) Carman, C. S.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2534–2539.
- 6) Sofikiti, N.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Stratakis, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2357–2359.
- 7) Huang, D. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5757–5761.
- 8) Dota, K.; Shimizu, T.; Hasegawa, S.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 910–912.
- 9) Zou, W.; Vembaiyan, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2703–2709.
- 10) Heffron, T. P.; Wei, B.; Olivero, A.; Staben, S. T.; Tsui, V.; Do, S.; Dotson, J.; Folkes, A. J.; Goldsmith, P.; Goldsmith, R.; Gunzner, J.; Lesnick, J.; Lewis, C.; Mathieu, S.; Nonomiya, J.; Shuttleworth, S.; Sutherlin, D. P.; Wan, N. C.; Wang, S.; Wiesmann, C.; Zhu, B. Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7815–7833.
- 11) Campbell, M. M.; Kaye, A. D.; Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2783–2786.

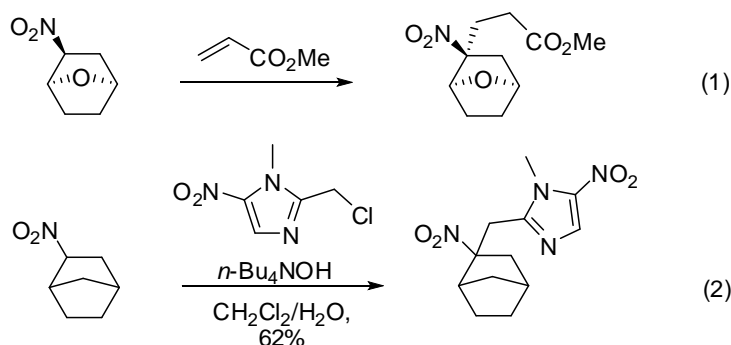
## 第四章：鍵中間体への誘導

第三章で述べたケトエステル体 **49** から鍵中間体への誘導を試みた。逆合成解析を示す。2つの経路を想定し、TTX の全ての炭素骨格を満足する **61**、**63** を鍵中間体として設定した。不安定なオルソ酸エステルと環状グアニジン合成の終盤に構築することにより TTX に誘導できると考えた。**61** はアルコール体 **60** に対する 11 位の C1 ユニットの相当するニトリル基の導入に続く、酸素閉環部の開環により合成できると考えた。**63** はケトン体 **62** を開環した後にケトン足を足がかりとした C1 ユニットの導入により合成できるとした。8a 位の含窒素 4 級炭素はケトエステル体 **49** のニトロ基を足がかりとした増炭反応により導入できるとした。この際、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の特性を生かし、 $\beta$  面選択的に導入できると考えた。以下、(1)モデル基質を用いた含窒素 4 級炭素構築法の確立、(2)含窒素 4 級炭素の立体選択的構築と C1 ユニットの導入を含む開環前駆体の合成、(3)オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の開環による鍵中間体への誘導について述べる。



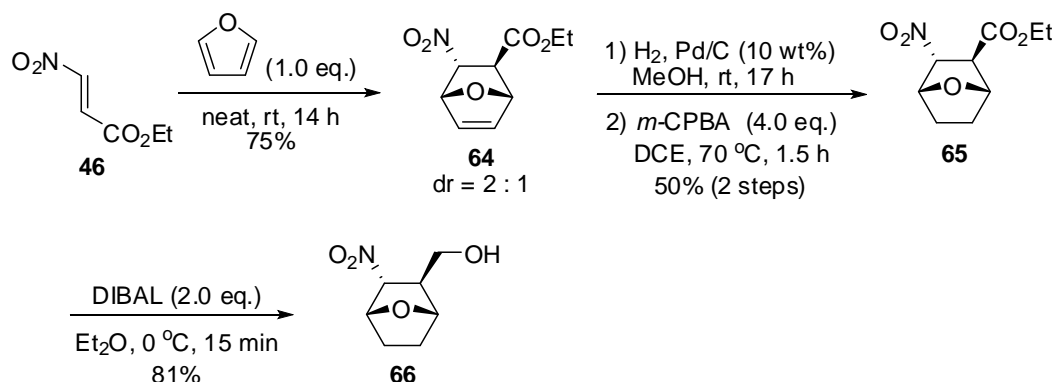
### 4-1 含窒素 4 級炭素構築にむけたモデル基質による検討

ビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格上でのニトロ基を足がかりとした増炭反応は数例報告されている。しかしながら、methyl acrylate に対するマイケル付加<sup>1)</sup>(式 1)と特異な構造を有するアルキルハライドとの反応例(式 2)にとどまっている。<sup>2)</sup>加えて、原料もビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格にニトロ基のみが置換した単純な基質に限られており、どのような基質、反応条件が適用可能であるかや、その際の立体選択性については調査を必要とした。



### モデル基質の合成

**49** のケトン基を欠落させた化合物 **66** をモデル基質として設定し、ニトロオレフィン **46** から計 4 段階で合成した(Scheme 4-1)。具体的には、まず **46** と無置換フランの DA 反応によりオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格を構築した。生成物 **64** は *endo* 体と *exo* 体の 2 : 1 の混合物として得られたため、カラム精製を数回行うことにより望む *endo* 体を分離した。続いて接触水素化により、オレフィンを還元後 *m*-CPBA を用いた酸化反応によりニトロ体 **65** を得た。最後に DIBAL でエステル基の還元を行うことで **66** を合成した。

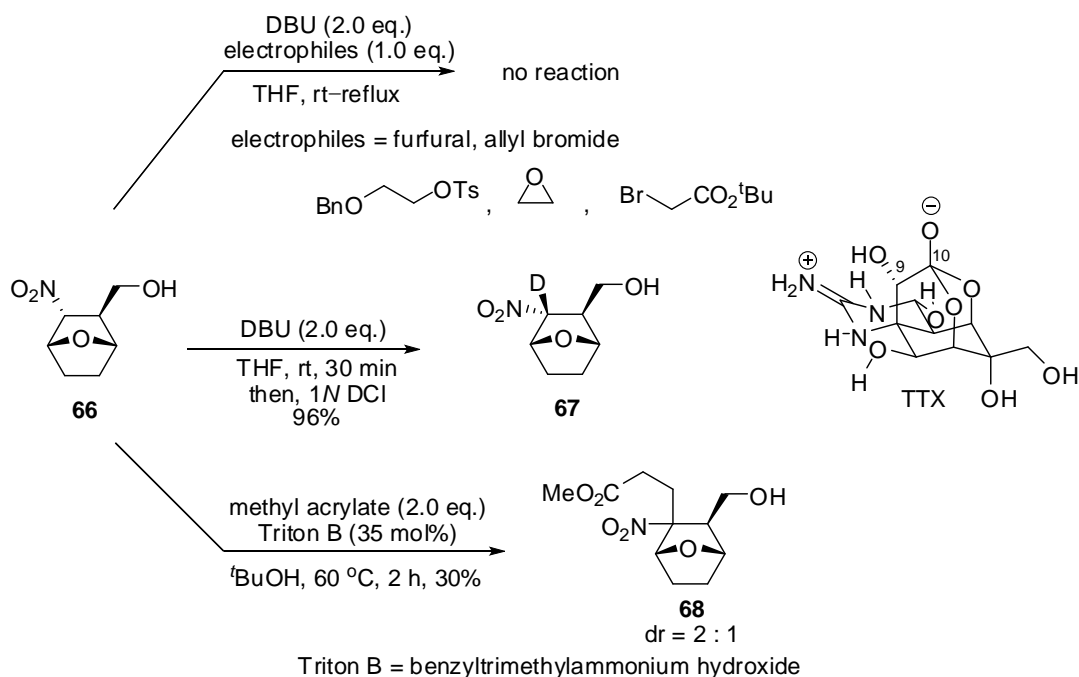


**Scheme 4-1.** Sythesis of model substrate **66**

### モデル基質による検討

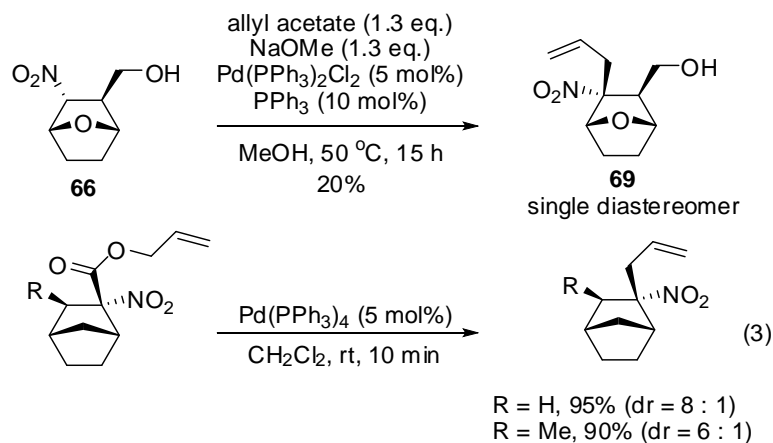
含窒素 4 級炭素部位には 2 炭素必要である。加えて TTX の 9,10 位は酸素官能基が置換していることから、酸化段階の高い C2 ユニットの導入が理想的である。**66** を用いて DBU 存在下、様々な求電子剤との反応を試みた(Scheme 4-2)。しかしながら、C2 ユニットとして furfural, allyl bromide を含むいくつかの反応剤の適用を試みたがいずれもアルキル化生成物は得られなかった。DBU のみを使ったブランク実験において、重水素化された **67** が高収率で得られたことから、DBU によるプロトンの引き抜きには問題がないことがわかった。Triton B 存在下、methyl acrylate と反応させるとマイケル付加体 **68** が得られた。<sup>3)</sup>しかし、残念なことに dr = 2:1 と立体選択性は乏しかった。また、欠点として全合成に本反応を用いた場合は減炭工程

に数段階要してしまうことが挙げられる。



**Scheme 4-2.** Homologation reaction of **66**

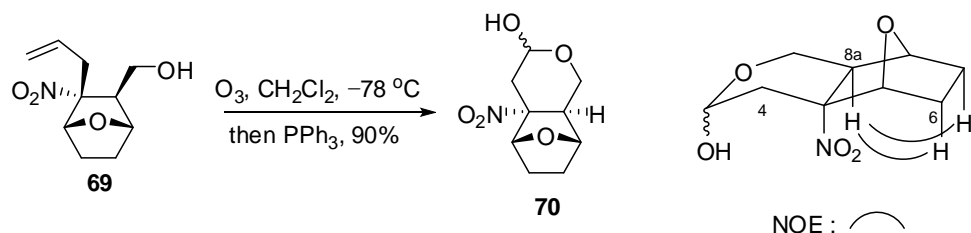
Tonge らは脱カルボキシル化を伴う分子内型の反応によるアリル基の導入を報告している (Scheme 4-3、式 3)。<sup>4)</sup>そこで、本法を参考に塩基として NaOMe 存在下、allyl acetate 及び、触媒量の Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と PPh<sub>3</sub> を用いて MeOH 中 50 度に加熱したところ、原料回収とともにアリル化生成物 **69** を得ることができた。<sup>5)</sup>収率には課題が残るものの、生成物は単一のジアステレオマーとして得られており、含窒素 4 級炭素を立体選択的に構築できた。



**Scheme 4-3.** Allylation reaction

相対立体配置の決定

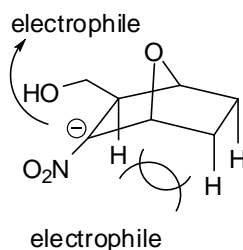
生成物の相対立体配置は3環性骨格を有する環状ヘミアセタール **70** に誘導できたこと、及びその NOE 相関によって決定した(Scheme 4-4)。 **69** をオゾン分解した後、PPh<sub>3</sub> で処理するとフリーの1級水酸基が分子内で巻き込むことにより、**70** を与えた。ビスクロ[2.2.1]ヘプタン骨格はその構造により、置換基の自由度に制約があるためにアルデヒドと水酸基が *trans* 配置している場合、環状ヘミアセタールの形成は不可能であると考えられる。得られた **70** の NOE 相関において、6,7 位の *endo* プロトンは 8a 位のメチンプロトンと相関があった一方で、4 位のメチレンプロトンとの相関は観測されなかった。以上のことから、**69** は望む立体化学を有していると決定した。



**Scheme 4-4.** Determination of relative stereochemistry

### 立体選択性

ビスクロ[2.2.1]ヘプタン構造を有する **66** の  $\alpha$  面には、3つのアキシアル水素が存在している(Figure 4-1)。したがって、これらとの立体反発を嫌い求電子剤が立体的にすいた  $\beta$  面選択的に接近することで単一の生成物が得られたと考察している。これはビスクロ[2.2.1]ヘプタン骨格上での化学変換における選択性の一般的な傾向と一致している。<sup>6)</sup>マイケル反応において生成物はジアステレオマーの混合物として得られたことから、Pd の  $\pi$ -アリル錯体の嵩高さも立体選択性に寄与しているものと考えられる。



**Figure 4-1.** Stereoselectivity of allylation reaction

### 反応条件の最適化

収率の改善を目的として、金属、溶媒の最適化を試みた(Table 4-1)。反応剤(NaOMe, allyl acetate)を 2.5 等量に増やすと変換率の向上が認められた(entry 2)。次に溶媒を MeOH に固定し、電子供与性リガンドを有する Pd[P(*o*-tolyl)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を試したところ、アリル化体 **69** の生成は観測できたものの、先の条件よりも変換率は低下した(entry 3)。ホスフィン系配位子をもたな



い  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  を用いた際も同様に低下した(entries 4 and 5)。最も良い結果を与えた  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  に触媒を固定し、非プロトン性極性溶媒を用いて反応を試みたところ、DMF 中 80 度に加熱すると 1 時間で原料が消失し、74%で **69** を与えた(entry 7)。塩基として DBU を用いると 84%に収率を改善できた(entry 8)。プロトン性溶媒である EtOH や非極性溶媒である toluene 中で加熱した場合は中程度の変換率を示したことから(entries 9 and 10)、反応を促進させる上で DMF の溶媒効果が重要であることがわかった。

**Table 4-1.** Optimization of reaction condition

allyl acetate (2.5 eq.)  
NaOMe (2.5 eq.)  
cat. (5 mol%)  
PPh<sub>3</sub> (10 mol%)  
solvent, temp., 15 h

**66** **69**

entry	cat.	temp. (°C)	solvent	conversion <sup>c</sup> (%)	yield (%)
1 <sup>a</sup>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	50	MeOH	29	20
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	50	MeOH	63	-
3	$\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2\text{Cl}_2$	50	MeOH	16	-
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	50	MeOH	37	-
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	50	MeOH	25	-
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	50	THF	5	-
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	50	DMF	51	-
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	80	DMF	100 (1 h)	74
9 <sup>b</sup>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	80	DMF	100 (1 h)	84
10	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	80	EtOH	78	-
11	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	120	toluene	50	-

<sup>a</sup> allyl acetate (1.3 eq.) and NaOMe (1.3 eq.) were used.

<sup>b</sup> DBU was used instead of NaOMe.

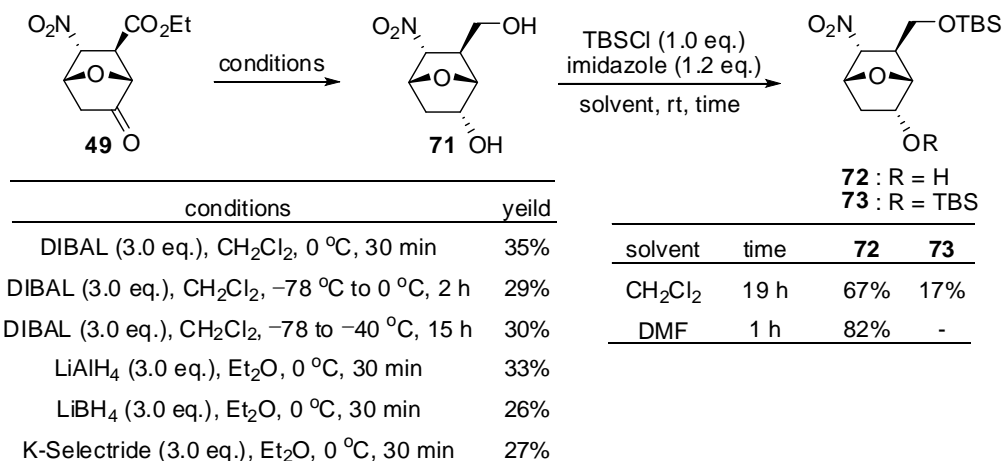
<sup>c</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum of the crude mixture.

## 4-2 開環前駆体の合成

### アリル化前駆体の合成

含窒素 4 級炭素の構築法を確立できたので、アリル化前駆体の合成に向けてケトン、エステル基の還元を行った(Scheme 4-5)。還元剤として 3 等量の DIBAL 存在下、0 度で反応を試みたところジオール体 **71** が 35%で得られた。系中の TLC において原点付近のスポットを含む複数のスポットがみられたことから、ニトロ基の還元を伴う分解反応が競合していることが示唆された。還元条件の検討を試みたがいずれの場合も同程度の収率にとどまった。収率には課題が残ったものの、得られた **71** を用いて合成を進めた。化合物の取り扱いを容易にす

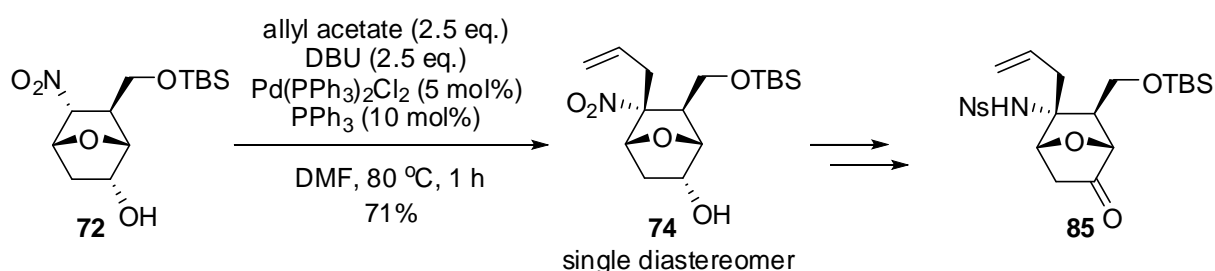
るために、この時点で 1 級アルコールの保護を試みた。TBS 基による保護を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で行うと望むモノシリルエーテル体 **72** に加えジシリルエーテル体 **73** の生成が競合した。これは  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に対する原料の溶解性に問題があると考えた。そこで DMF を溶媒として用いたところ、82%で **72** のみを得ることができた。



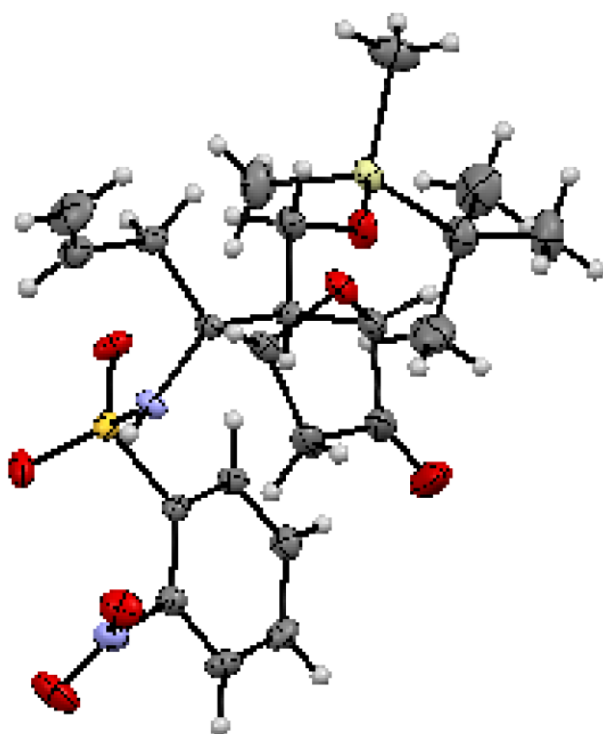
**Scheme 4-5.** Synthesis of the precursor of allylation reaction

#### 含窒素 4 級炭素の構築

得られた **72** に対し、先のモデルの条件を適用したところアリル基の導入に成功し、含窒素 4 級炭素を立体選択的に構築できた(Scheme 4-6)。生成物 **74** の相対立体配置は数工程を経て得られるケトン体 **85** の X 線結晶構造解析により確認している(Figure 4-2)。7**85** の合成は後述する。これより、含窒素 4 級炭素を含む 3 連続立体中心を制御するとともに TTX のシクロヘキサン骨格を構築することができた。



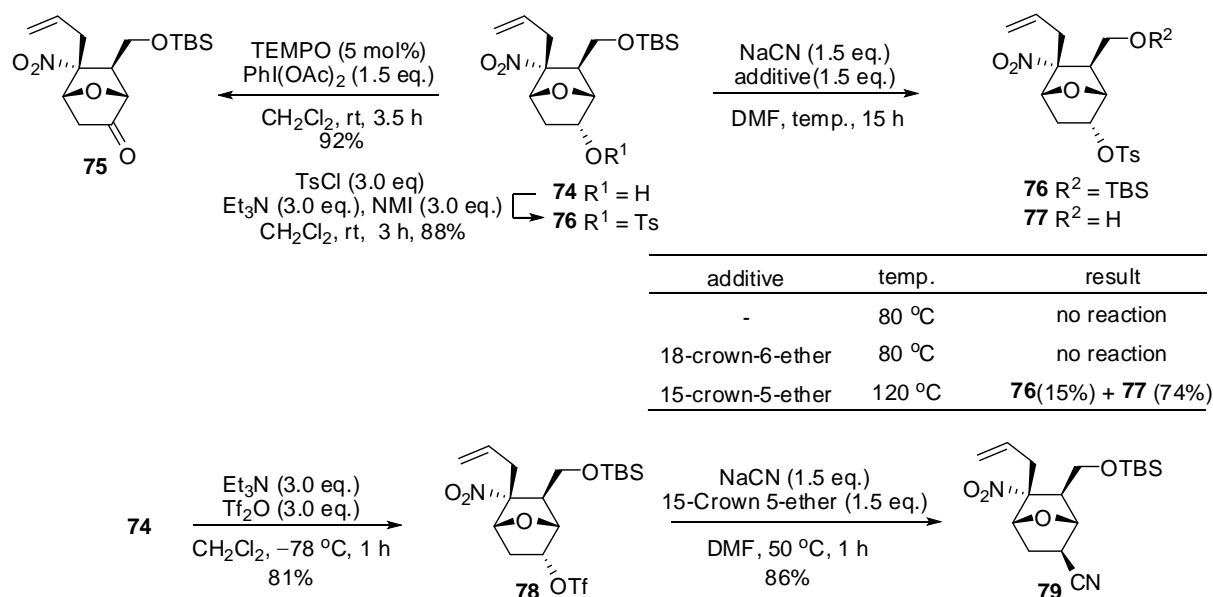
**Scheme 4-6.** Construction of N-containing quaternary carbon center via allylation reaction



**Figure 4-2.** Ortep view of ketone **85**

#### 開環前駆体への誘導

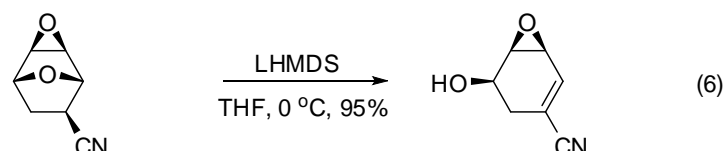
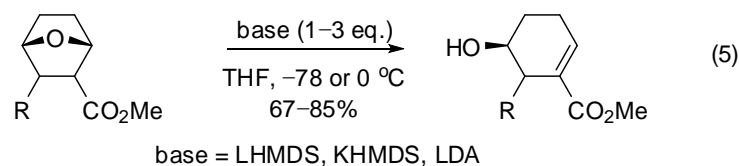
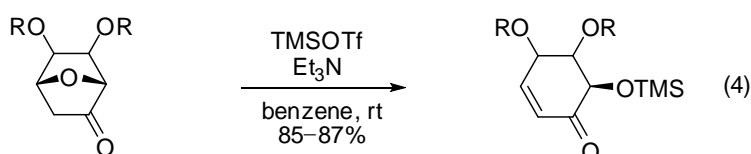
アルコール体 **74** を共通中間体として開環反応前駆体を合成した(Scheme 4-7)。ケトン体 **75** は **74** を TEMPO 酸化することで得た。田辺らの手法<sup>8)</sup>で調製したトシレート **76** に対して NaCN を用いて 80 度に加熱したがニトリル体は得られなかった。クラウンエーテルを添加したところ、18-crown-6-ether では反応は進行しなかった。15-crown-5-ether 共存下 120 度まで加熱すると TBS 基が脱保護したアルコール体 **77** がもっぱら得られた。そこで、ニトリル基を温和に導入するために脱離基をトリフレートに切り替えた。Et<sub>3</sub>N 存在下 Tf<sub>2</sub>O を作用させることでトリフレート体 **78** を得た。**78** に対して 15-crown-5-ether 存在下 DMF 中 50 度に加熱すると反応はすみやかに進行し、望むニトリル体 **79** を 86% で得ることができた。これより TTX の 11 位に相当する C1 ユニットの導入に成功した。



**Scheme 4-7.** Synthesis of the precursor of ring opening reaction

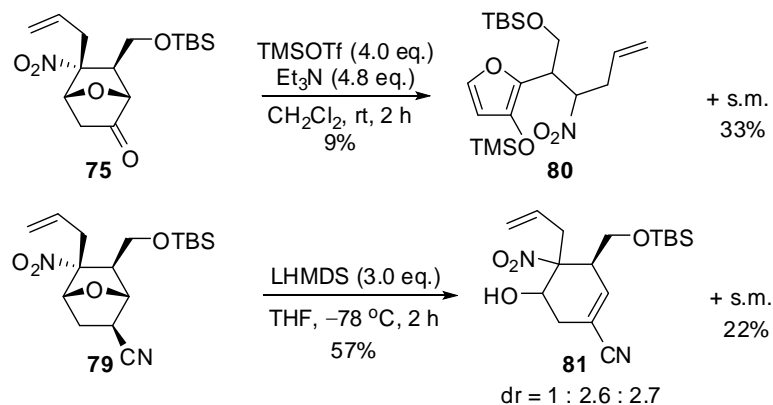
#### 4-3 オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の開環による鍵中間体への誘導

オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の酸素閉環部の開環はいくつかの方法論が報告されている。Vogel らは炭素骨格上に直接ケトンが置換した基質に対して、Et<sub>3</sub>N 存在下 TMSOTf を作用させることにより酸素閉環部が開環し、不飽和ケトン体が得られることを報告している (式 4)。<sup>9)</sup> 本法を適用できれば、シクロヘキサン上の酸化段階を高めると同時に環を開くことが可能である。電子吸引基を有する基質に対して低温下塩基条件に付すことでも同様の反応が進行することが知られている (式 5, 6)。<sup>10)</sup>



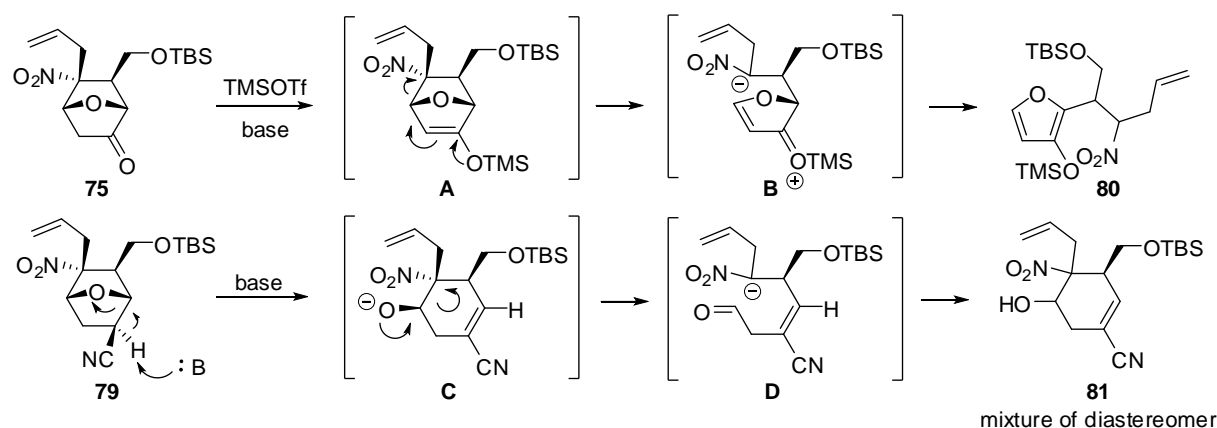
上記の反応条件を参考に合成した基質に対して開環反応を試みた (Scheme 4-8)。ケトン体 **75** に対する開環反応では不飽和ケトン体は得られず、もっぱらシロキシフラン **80** を与え

た。一方、ニトリル体 **79** に対して LHMDS 存在下 THF 中、 $-78$  度で反応させたところ望みの開環反応が進行し、不飽和ニトリル体 **81** を合成できた。しかし、**81** は  $dr = 1 : 2.6 : 2.7$  のジアステレオマー混合物として得られた。



**Scheme 4-8.** Ring opening reaction of oxabicyclo[2.2.1]heptane skeleton

これらの反応の推定反応機構を示す(Scheme 4-9)。ケトン体 **75** は反応中間体として考えられるシリルエーテル体 **A** からニトロ基に対して $\beta$ 開裂が優先的に進行することで開環体 **B** が生成し、芳香族化することで **80** が得られたと考えられる。一方、ニトリル体 **79** では開環して生成した中間体 **C** から retro Henry 反応が進行し、アルデヒド体 **D** が生成してしまうことにより選択性が低下したと考えられる。これらはいずれもニトロ基の強力な電子吸引能力に原因があることが示唆された。そこで予めニトロ基をアミノ基へと還元した基質で開環反応を試みることにした。

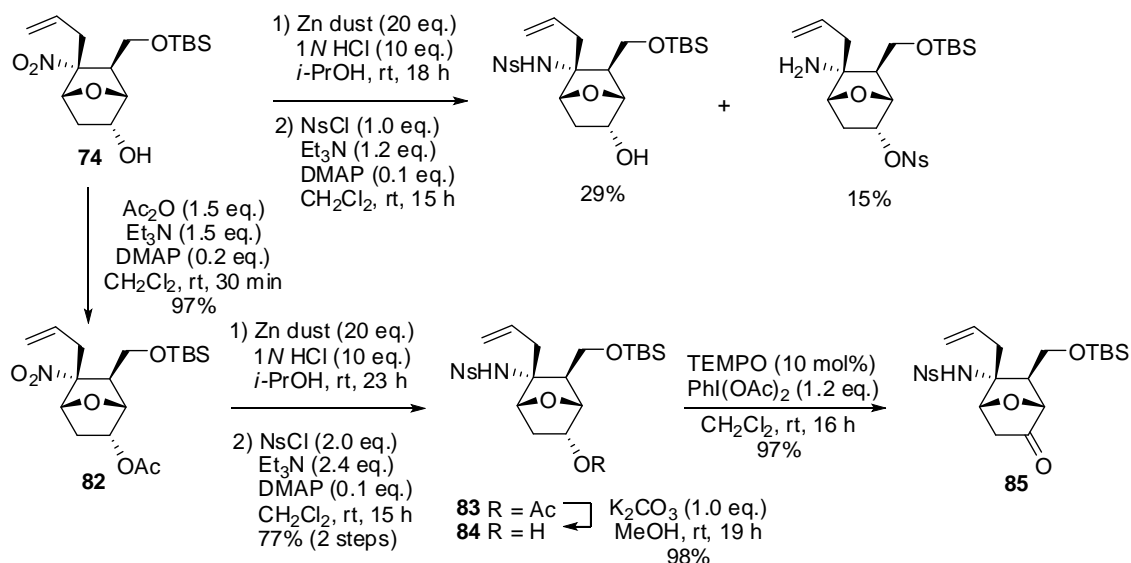


**Scheme 4-9.** Proposed reaction mechanism of ring opening reaction

### アミノケトン体の合成

**74** のニトロ基の還元を試みた(Scheme 4-10)。過剰量の Zn 存在下 1N HCl を用いる条件を適用することでアリル基を損なうことなくアミン体を得ることができた。<sup>11)</sup>アミン体に対してノシル基での保護を行うと、2 級アルコールのノシル化が競合した。そこで、2 級アルコール

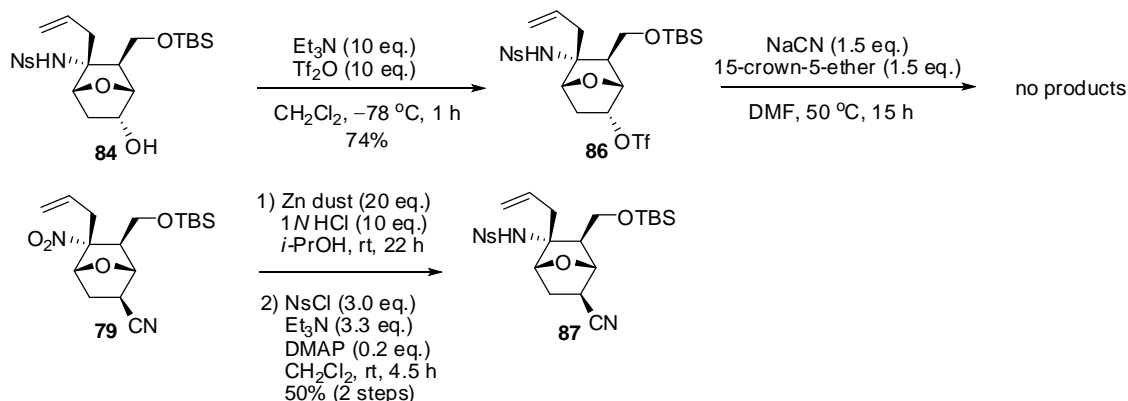
を一旦 Ac 基で保護することでアセチル体 **82** を得た。次にニトロ基の還元、ノシル基で保護を行うことでノシル体 **83** を得た。**83** を MeOH 中  $K_2CO_3$  で処理することでアルコール体 **84** とし、TEMPO 酸化によりケトン体 **85** を合成した。



**Scheme 4-10.** Synthesis of aminoketone **85**

#### アミノニトリル体の合成

アルコール体 **84** に対して、 $\text{Et}_3\text{N}$  存在下  $\text{Tf}_2\text{O}$  を作用させることでトリフラート体 **86** を得た (Scheme 4-11)。 **86** に対して 15-crown-5-ether 存在下 DMF 中、 $\text{NaCN}$  と反応させたところ、ニトリル体は得られず、わずかに原料が回収された。この原因として Ns 基の脱保護の競合による系の複雑化が示唆された。そこでニトリル基を導入した後に、ニトロ基の還元を行うこととした。ニトリル体 **79** に対して、Zn 存在下酸性条件で還元することでアミン体とし、続くノシル保護により望むアミノニトリル **87** を合成できた。

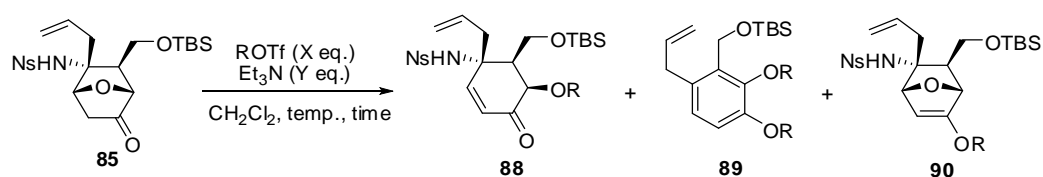


**Scheme 4-11.** Synthesis of aminonitrile **87**

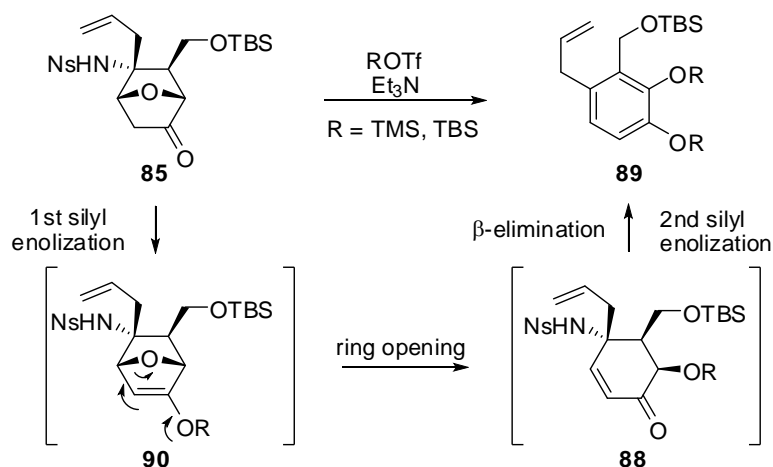
#### オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の開環

合成したアミノケトン体 **85** に対して開環反応を試みた(Table 4-2)。**85** に対し Et<sub>3</sub>N 存在下 TMSOTf を作用させると室温 2 時間で原料が消費された。しかし、この場合望む開環生成物ではなく、芳香族化したカテコール体 **89** が 79% 収率で単一の生成物として得られた(entry 1)。反応機構としては系中で生成したシリルエノールエーテル体 **90** から開環反応が進行したのちに、開環体 **88** から再度シリルエーテル化、アミノ基の脱離による芳香族化を経て **89** が生成したと考えられる(Scheme 4-12)。TBSOTf を用いて反応を試みたところ、カテコール体 **89** とともに開環体 **88** を 33% 収率で得ることができた(entry 2)。これは、中間体である **90** の安定性の向上、あるいはカテコール部位の立体反発による不安定化に対して、嵩高い TBS 基が寄与したものと考えている。試薬の量を減らす、もしくは-40 度で反応を行うと大幅な原料回収が観られた(entries 3 and 4)。そこで過剰量の試薬存在下-10 度で反応を試みると **89** の生成を抑制でき、かつ **88** を単一の生成物として得ることに成功した(entry 5)。**88** は TTX の 11 位の C1 炭素を導入可能なケトン基を適切な位置に備えており、残る水酸基導入のための酸化段階も満足している。したがって本化合物を鍵中間体と位置づけ、その効率的な合成を試みた(後述)。

**Table 4-2.** Ring opening reaction of amino ketone **85**



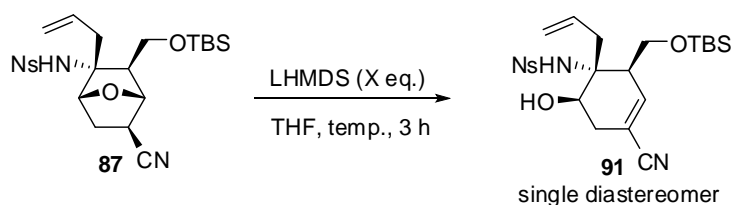
entry	R	X	Y	temp.	time	<b>88</b>	<b>89</b>	<b>90</b>	s.m.
1	TMS	4	4.8	0 °C to rt	2 h	-	79%	-	-
2	TBS	4	4.8	0 °C to rt	2 h	33%	48%	-	-
3	TBS	2	2.4	0 °C to rt	19 h	6%	-	-	80%
4	TBS	4	4.8	-40 °C	18 h	-	-	17%	66%
5	TBS	6	7.2	-10 °C	2 h	82%	-	-	-



**Scheme 4-12.** Proposed reaction mechanism to afford catechol **89**

次にアミノニトリル体 **87** に対する開環反応を試みた(Table 4-3)。LHMDS 存在下 THF 中-78 度で反応させたところ、反応は進行しなかった(entry 1)。試薬を 9 当量用いると、原料回収とともに望む開環生成物 **91** を 18% 収率で得ることができた(entry 2)。温度を 0 度に昇温すると、反応が加速され **91** を 78% で合成できた(entry 3)。この際 **91** は単一のジアステレオマーとして得られており、立体化学を損なうことなく開環できた。これにより TTX の全ての炭素骨格を満足する鍵中間体を立体選択的に合成できた。

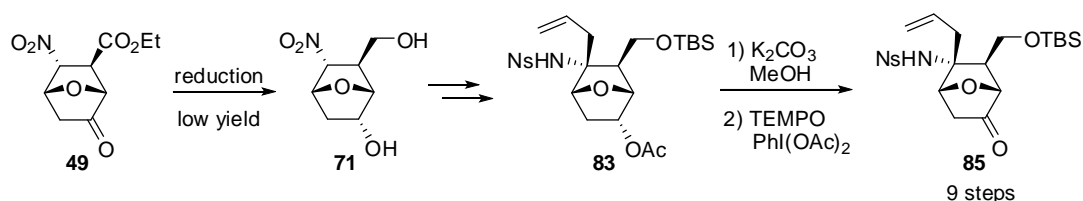
**Table 4-3.** Ring opening reaction of aminonitrile **87**



entry	X	temp.	result
1	3	-78 °C	no reaction
2	9	-78 °C	18% + s.m. (77%)
3	7.5	0 °C	78%

#### 4-4 鍵中間体の効率合成

開環前駆体であるケトン体 **85** を合成するにあたり、先の合成経路では 2 つの課題を残した。すなわちケトン、エステル基の還元段階が低収率であり、ケトン基の還元に伴う保護基の脱着過程のために計 9 工程を要した(Scheme 4-13)。したがって効率的な合成のためにはケトン、エステル基をいかに取り扱うかが鍵となる。そこで、これらの課題を克服することによる全収率の改善及び、工程数の削減を試みた。



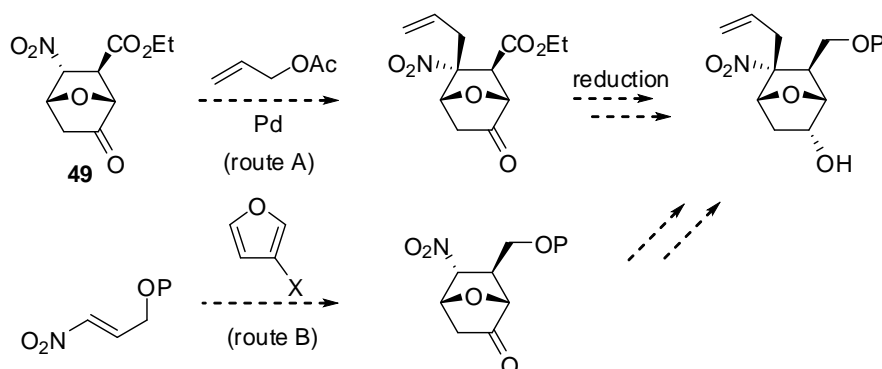
**Scheme 4-13.** Previous route for the synthesis of **85**

#### 還元収率の改善

1 つ目の課題である還元の収率を改善する目的で、還元の前に Tsuji-Trost 反応によりアリル基を導入する計画をたてた(Scheme 4-14, route A)。この時点でアリル化できれば、酸性プロトンを持つニトロ基の  $\alpha$  位を 4 級化することができるため、脱離や開裂反応が抑制され、

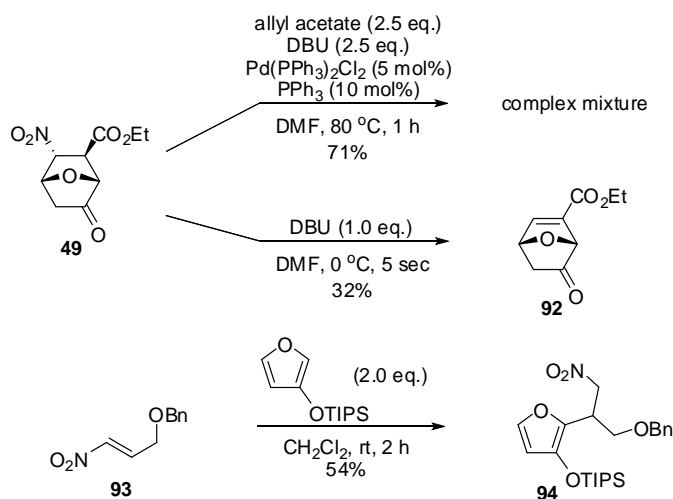


結果として還元収率を克服できると期待した。また、初期の DA 反応にエステル基を予め還元したニトロオレフィンを用いる計画もたてた(route B)。本基質が適用できれば、同じくニトロ基の脱離の抑制に繋がると考えた。



**Scheme 4-14.** Alternative plan for improvement of the reduction yield

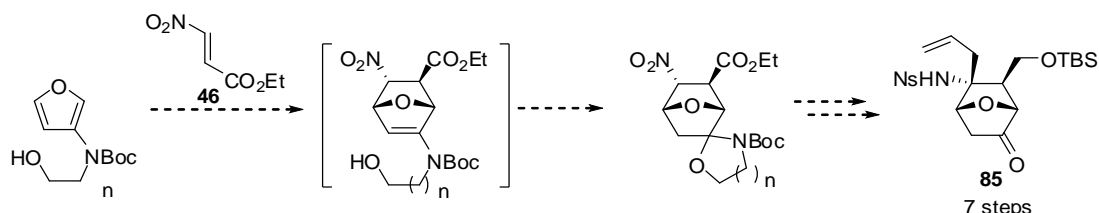
作業仮説をもとに、**49** に対してアリル化を試みた(Scheme 4-15)。確立した条件を適用したところ、アリル化体は得られずに複雑な混合物を与えた。塩基のみのブランク実験を試したところ、0 度 5 秒という条件ですみやかに不飽和エステル体 **92** を与えた。このことから **49** は塩基に不安定であり、ニトロ基のβ脱離は非常に早いことがわかった。モデルにおける実験結果からアリル化には加熱が必要であることから、この系において **92** の生成を抑制することは非常に困難であると結論づけた。次に予めエステル基を還元した基質として、既知の手法<sup>12)</sup>により合成したニトロオレフィン **93** に対して DA 反応を試みた。しかしながら、共役付加体 **94** が主生成物として得られ、望む DA 体を得ることはできなかった。これらの試みにおいて還元収率の改善には至らなかったが、スピロヘミアミナール体を経由する合成経路を開発することで収率を改善できた(後述)。



**Scheme 4-15** Attempts to improve the reduction yield

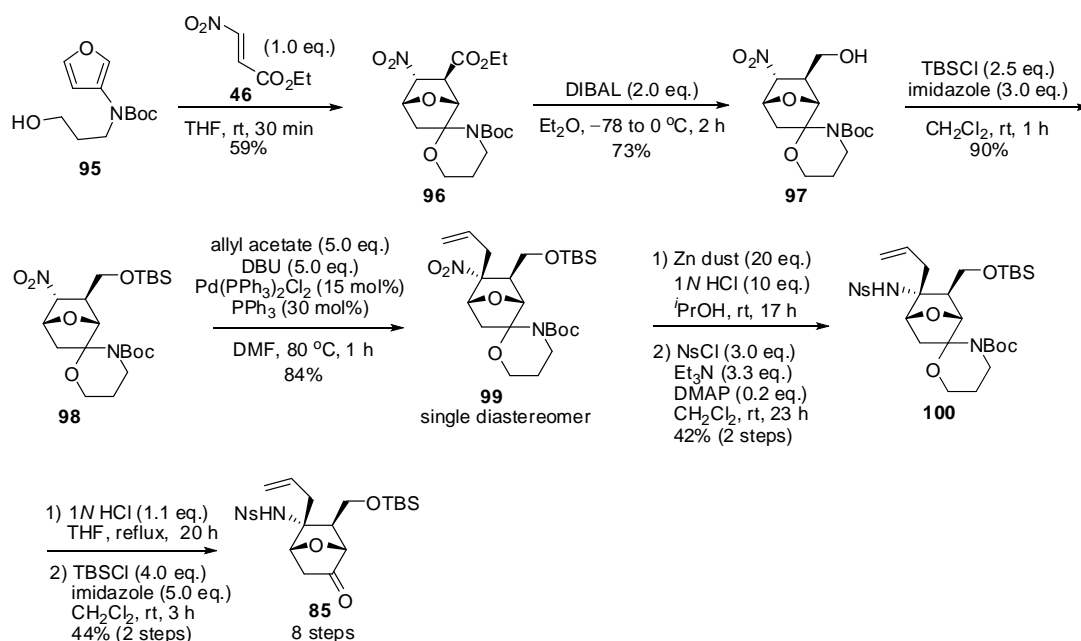
工程数の削減

2 つめの課題である工程数の削減を目指し、新たな基質をデザインした。具体的には初期の DA 反応において窒素原子から末端に水酸基をもつテザーを伸長したフランを用いる計画を立てた(Scheme 4-16)。DA 反応が進行した後に分子内で水酸基が巻き込めば、スピロヘミアミナル体を得ることができる。本反応がうまく進行すれば、保護基の脱着過程を回避できるため、2 段階少ない計 7 工程でケトン体 **85** まで誘導できると考えた。



**Scheme 4-16.** Alternative plan for the efficient route

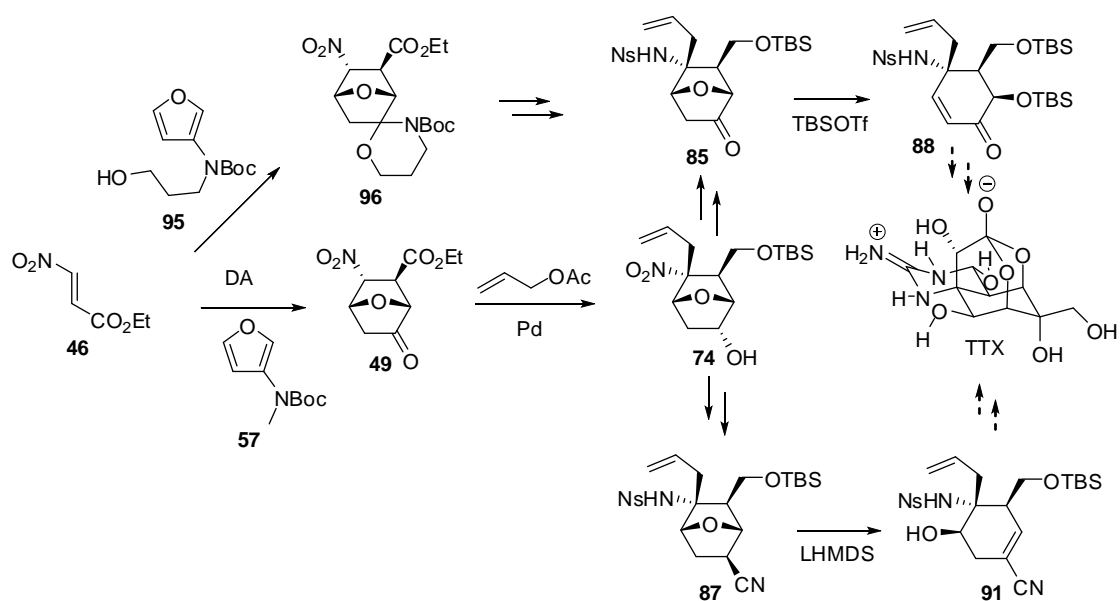
作業仮説をもとに、窒素原子にプロパノールをたらしたフラン **95** との DA 反応を試みたところ、望むスピロヘミアミナル体 **96** を 59% で合成できた(Scheme 4-17)。これは、炭素炭素結合形成を行うと同時に One-pot でケトン基を保護できたことを意味する。次に DIBAL を用いてエステル基の還元を試みると、喜ばしいことにアルコール体 **97** を 73% で得ることができ、収率を改善できた。この要因としてはケトンが保護され、環上の不飽和度が低下した分、化合物の安定性が増加することにより、脱離反応などの副反応を抑制できたためであると考えている。これ以降の変換は先の条件を適用することにより、ケトン体 **85** まで誘導した。これにより、還元段階の収率を改善するとともに工程数の削減に成功した。最終段階において TBS 基の脱保護が競合したが、これは保護基を精査することにより容易に解決できると考えている。



**Scheme 4-17.** Synthesis of **85** via spiro type DA product

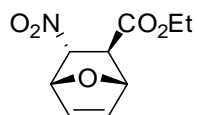
## 第四章のまとめ

第四章ではケトエステル体 **49** から鍵中間体への誘導について述べた。モデル基質による実験結果に基づき、Tsuji–Trost 反応を適用することにより含窒素 4 級炭素を立体選択的に構築できた。アルコール体 **74** を共通中間体としてケトン体 **85**、及び TTX の 11 位に相当する C1 ユニットをもつニトリル体 **87** を合成できた。これらの誘導体に対するオキサビシクロ [2.2.1]ヘプタン骨格の開環反応により、鍵中間体 **88**、**91** の合成に成功した。また、スピロヘミアミナル体 **96** を経由することでケトン体 **85** を効率的に合成できた。



## Experimental Section for Chapter 4

### Ethyl (1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (**64**)



The mixture of furan (36.4 mg, 0.500 mmol) and nitroolefin **46** (79.8 mg, 0.550 mmol) was stirred at room temperature for 14 h. The mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 15 : 1) to give a mixture of **64** and its diastereomer (79.9 mg, 75%, dr = 2 : 1). The mixture was further purified by repeating silica gel column chromatography to afford the major stereoisomer **64**;

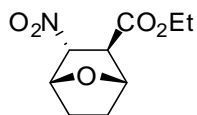
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73 (dd,  $J$  = 6.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.38 (dd,  $J$  = 6.0, 1.2 Hz, 1 H), 5.53 (dd,  $J$  = 5.2, 3.0 Hz, 1 H), 5.46 (dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz, 1 H), 5.33 (brd,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H), 4.27 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 3.22 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 138.7, 133.4, 84.2, 83.1, 78.8, 61.9, 48.8, 13.9;

FTIR (neat) 2985, 1732, 1541, 1375, 1268, 1222, 1197, 1019, 903, 874, 719  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NNaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  236.0535, found 236.0530.

### Ethyl (1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (**65**)



To a solution of **64** (2.94 g, 13.8 mmol) in MeOH (138 mL) was added Pd/C (10 wt%, 294 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 17 h under  $\text{H}_2$  and filtered through a thin celite pad to remove Pd/C. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the corresponding amine which was subjected to the next step without purification. To a solution of the amine in 1,2-dichloroethane (100 mL) was added *m*-CPBA (contains *ca.* 25% water, 12.7 g, 55.2 mmol). The mixture was stirred at 70  $^\circ\text{C}$  for 1.5 h. After removal of the solvent *in vacuo*, the residue was diluted with AcOEt. The suspension was washed 0.1*N* NaOH and brine, and dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 20 : 1) to give **65** (1.48 g, 50%) as yellow crystals;

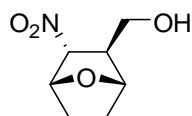
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.41 (ddd,  $J$  = 5.4, 3.9, 1.2 Hz, 1 H), 5.40 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H), 4.98 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H), 4.23 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 3.45 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 87.4, 81.1, 77.8, 61.7, 51.5, 28.6, 23.8, 13.9;

FTIR (neat) 2987, 1736, 1548, 1468, 1376, 1311, 1245, 1205, 1056, 1008, 924, 866  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (CI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  216.0872, found 216.0862.

**((1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*)-3-Nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methanol (66)**



To a solution of **65** (1.42 g, 6.60 mmol) in Et<sub>2</sub>O (60 mL) was added slowly diisobutylaluminum hydride in hexane (1.02 M solution, 12.9 mL, 13.2 mmol) at 0 °C under an Ar atmosphere. The mixture was stirred for 15 min, quenched with 1*N* HCl, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **66** (925 mg, 81%) as yellow crystals;

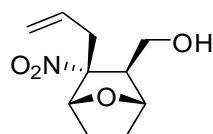
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.96 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.72 (ddd, *J* = 5.4, 3.9, 1.4 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.76 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1 H), 2.77 (dt, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1 H), 1.90–1.63 (m, 4 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88.4, 80.1, 77.8, 62.9, 49.0, 28.6, 24.3;

FTIR (neat) 3429, 2967, 2885, 1544, 1381, 1051, 923, 762 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> (M-H)<sup>-</sup> 172.0610, found 172.0615.

**((1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*)-3-Allyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methanol (69)**



To a solution of **66** (270 mg, 1.56 mmol) in DMF (8 mL) were added allyl acetate (420 μL, 3.90 mmol), DBU (583 μL, 3.90 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (54.7 mg, 78.0 μmol) and PPh<sub>3</sub> (42.0 mg, 0.160 mmol) under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 h, then cooled to 0 °C, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **69** (278 mg, 84%) as yellow crystals;

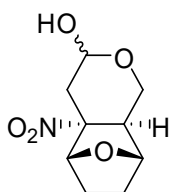
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.69 (ddt, *J* = 17.4, 10.1, 7.1 Hz, 1 H), 5.18 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1 H), 4.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 1 H), 2.86 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1 H), 2.84 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1 H), 1.88–1.59 (m, 4 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.1, 120.1, 98.9, 80.6, 80.5, 60.2, 51.9, 38.0, 29.2, 24.3;

FTIR (neat) 3404, 2960, 2887, 1540, 1439, 1362, 1214, 1042, 932, 870 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (CI) *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 214.1079, found 214.1082.

**(4*aR*\*,5*R*\*,8*S*\*,8*aS*\*)-4a-Nitrooctahydro-1H-5,8-epoxyisochromen-3-ol (70)**



Ozone was bubbled through a solution of **69** (74.6 mg, 0.350 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 mL) at -78 °C for 5 min. PPh<sub>3</sub> (183 mg, 0.700 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred at room temperature for 15 h, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 1 : 1) to give **70** (67.8 mg, 90%, dr = 4 : 1) as a mixture of diastereomers;

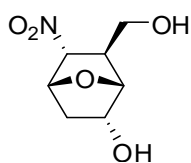
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) for the major isomer: δ 5.09 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 11.4, 7.1 Hz, 1 H), 3.61 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 11.4, 7.1 Hz, 1 H), 2.94 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1 H), 2.92 (brs, 1 H), 2.24 (dd, *J* = 15.9, 8.8 Hz, 1 H), 1.92–1.54 (m, 4 H); minor isomer: δ 5.38 (brs, 1 H), 4.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.00 (dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1 H), 3.46 (t, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1 H), 2.84 (dd, *J* = 15.3, 2.4 Hz, 1 H), 2.64 (brs, 1 H), 2.41 (dd, *J* = 15.3, 6.0 Hz, 1 H), 1.92–1.54 (m, 4 H);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) for the major isomer: δ 94.8, 89.0, 82.7, 80.2, 58.9, 46.7, 34.8, 29.0, 24.7; minor isomer: δ 91.9, 90.4, 83.1, 81.0, 61.5, 45.3, 34.5, 28.0, 25.4;

FTIR (neat) 3395, 2990, 1538, 1364, 1232, 1113, 1038, 1020, 886, 762, cm<sup>-1</sup>;

HRMS (CI) *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 216.0872, found 216.0874.

**(1*R*\*,2*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-6-(Hydroxymethyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**71**)**



To a solution of **49** (7.10 g, 31.0 mmol) in Et<sub>2</sub>O (150 mL) was added slowly diisobutylaluminum hydride in hexane (1.02 M solution, 91 mL, 93.0 mmol) at 0 °C under an Ar atmosphere. The mixture was stirred for 30 min, quenched with 1*N* HCl, and extracted with AcOEt/MeOH (4 : 1). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 1 : 1) to give **71** (2.05 g, 35%) as white crystals;

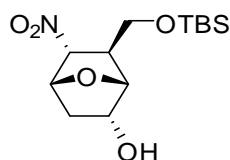
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.81 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.74 (ddd, *J* = 5.7, 4.2, 1.5 Hz, 1 H), 4.33 (ddd, *J* = 9.9, 5.1, 3.6 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.43 (dt, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1 H), 2.18 (dddd, *J* = 13.8, 9.9, 5.7, 1.5 Hz, 1 H), 1.28 (dd, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 89.6, 83.5, 80.1, 70.6, 63.4, 41.6, 34.1;

FTIR (neat) 3402, 2927, 1544, 1382, 1341, 1273, 1201, 1155, 1035, 915, 779 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (CI)  $m/z$  calcd for  $C_7H_{12}NO_5$   $[M+H]^+$  190.0715, found 190.0718.

**(1*R*\*,2*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-6-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**72**)**



To a solution of **71** (667 mg, 3.53 mmol) in DMF (18 mL) were added TBSCl (531 mg, 3.53 mmol) and imidazole (288 mg, 4.23 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h, quenched with sat.  $NH_4Cl$ , and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **72** (882 mg, 82%) as a colorless oil;

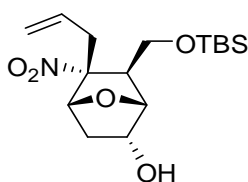
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.87 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H), 4.72 (ddd,  $J$  = 5.4, 3.9, 1.4 Hz, 1 H), 4.48 (ddd,  $J$  = 9.3, 5.1, 3.3 Hz, 1 H), 4.29 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 3.75 (dd,  $J$  = 9.3, 7.5 Hz, 1 H), 3.58 (dd,  $J$  = 9.3, 8.7 Hz, 1 H), 3.46 (ddd,  $J$  = 8.7, 7.5, 3.9 Hz, 1 H), 2.28 (dddd,  $J$  = 15.0, 9.3, 5.4, 1.4 Hz, 1 H), 1.42 (dd,  $J$  = 15.0, 3.3 Hz, 1 H), 0.87 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H);

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  88.4, 81.7, 78.9, 69.6, 62.9, 40.7, 33.3, 25.5, 17.8, -5.8;

FTIR (neat) 3430, 2953, 2858, 1545, 1471, 1380, 1257, 1100, 1071, 776  $cm^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{26}NO_5Si$   $[M+H]^+$  304.1580, found 304.1573.

**(1*R*\*,2*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-5-Allyl-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**74**)**



To a solution of **72** (561 mg, 1.85 mmol) in DMF (9 mL) were added allyl acetate (497  $\mu$ L, 4.61 mmol), DBU (690  $\mu$ L, 4.61 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (65.2 mg, 93.0  $\mu$ mol) and  $PPh_3$  (48.0 mg, 0.183 mmol) under an Ar atmosphere. The mixture was stirred at 80  $^{\circ}C$  for 1 h, quenched with sat.  $NH_4Cl$  at 0  $^{\circ}C$ , and extracted with  $Et_2O$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 15 : 1) to give **74** (451 mg, 71%) as yellow crystals;

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.69 (ddt,  $J$  = 17.7, 9.3, 7.2 Hz, 1 H), 5.17 (dd,  $J$  = 9.3, 1.5 Hz, 1 H), 5.13 (dd,  $J$  = 17.7, 1.5 Hz, 1 H), 4.49 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 4.43 (ddd,  $J$  = 9.9, 4.8, 3.6 Hz, 1 H), 4.36 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 3.98 (dd,  $J$  = 9.9, 5.9 Hz, 1 H), 3.76 (dd,  $J$  = 9.9, 8.7 Hz, 1 H), 3.43 (dd,  $J$  = 8.7, 5.9 Hz, 1

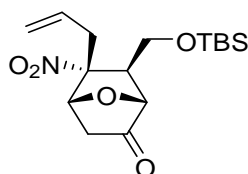
H), 2.84 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1 H), 2.74 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1 H), 2.31 (ddd,  $J = 14.9, 9.9, 6.0$  Hz, 1 H), 1.46 (dd,  $J = 14.9, 3.6$  Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.8, 120.1, 98.8, 82.4, 81.1, 69.3, 60.5, 43.1, 38.2, 34.2, 25.7, 18.0, – 5.6;

FTIR (neat) 3452, 2955, 2858, 1537, 1472, 1362, 1257, 1100, 1068, 924, 837, 776  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.1893, found 344.1887.

**(1*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-5-Allyl-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one (75)**



To a solution of **74** (800 mg, 2.33 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) were added TEMPO (23.2 mg, 0.117 mmol) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (1.12 g, 3.50 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{AcOEt} = 20 : 1$ ) to give **75** (731 mg, 92%) as white crystals;

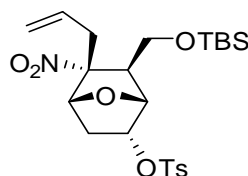
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.69 (ddt,  $J = 17.0, 9.5, 7.2$  Hz, 1 H), 5.24 (dd,  $J = 9.5, 1.5$  Hz, 1 H), 5.20 (dd,  $J = 17.0, 1.2$  Hz, 1 H), 4.90 (dd,  $J = 5.9, 0.9$  Hz, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 4.02 (dd,  $J = 10.2, 6.0$  Hz, 1 H), 3.81 (dd,  $J = 10.2, 8.1$  Hz, 1 H), 2.88 (m, 3 H), 2.67 (ddd,  $J = 18.8, 5.9, 1.5$  Hz, 1 H), 2.41 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.0, 130.1, 121.2, 97.3, 83.0, 80.0, 59.7, 47.8, 39.7, 38.5, 25.7, 18.0, – 5.5;

FTIR (neat) 2954, 2930, 1541, 1473, 1362, 1258, 1104, 840, 778  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1737, found 342.1734.

**(1*R*\*,2*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-5-Allyl-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (76)**



To a solution of **74** (39.8 mg, 0.116 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (580  $\mu\text{L}$ ) were added  $\text{TsCl}$  (66.3 mg, 0.348 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (50  $\mu\text{L}$ , 0.348 mmol) and NMI (28  $\mu\text{L}$ , 0.348 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with  $\text{AcOEt}$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{AcOEt} = 20 : 1$ ) to give



**76** (51.2 mg, 88%) as a yellow crystals;

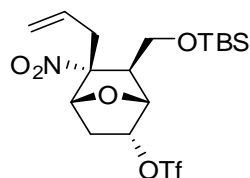
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 5.65 (ddt,  $J = 17.0$ , 9.6, 7.2 Hz, 1 H), 5.16 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 5.12 (dd,  $J = 17.0$ , 1.2 Hz, 1 H), 4.80 (ddd,  $J = 9.5$ , 5.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.89 (dd,  $J = 10.4$ , 6.6 Hz, 1 H), 3.79 (dd,  $J = 10.4$ , 6.6 Hz, 1 H), 3.21 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.27 (dddd,  $J = 14.9$ , 9.5, 5.6, 1.2 Hz, 1 H), 1.64 (dd,  $J = 14.9$ , 3.6 Hz, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.3, 132.9, 130.5, 130.0, 127.8, 120.7, 98.4, 80.7, 80.3, 75.9, 60.3, 44.2, 38.2, 31.4, 25.7, 21.6, 18.0, -5.6;

FTIR (neat) 2954, 2929, 2858, 1538, 1369, 1257, 1177, 1098, 1011, 838, 777  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_7\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  498.1982, found 498.1984.

**(1R\*,2R\*,4R\*,5R\*,6S\*)-5-Allyl-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl trifluoromethanesulfonate (78)**



To a solution of **74** (100 mg, 0.290 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.9 mL) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (122  $\mu\text{L}$ , 0.870 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (147  $\mu\text{L}$ , 0.870 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with  $\text{AcOEt}$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{AcOEt}$  = 30 : 1) to give **78** (110 mg, 81%) as yellow crystals;

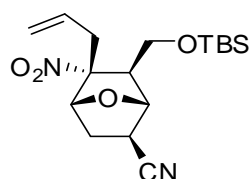
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.64 (ddt,  $J = 17.1$ , 10.2, 7.2 Hz, 1 H), 5.19 (m, 3 H), 4.67 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 4.61 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 4.01 (dd,  $J = 9.8$ , 5.6 Hz, 1 H), 3.75 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 3.21 (dd,  $J = 9.8$ , 5.6 Hz, 1 H), 2.82 (dd,  $J = 14.4$ , 7.2 Hz, 1 H), 2.74 (dd,  $J = 14.4$ , 7.2 Hz, 1 H), 2.56 (ddd,  $J = 15.3$ , 10.2, 5.7 Hz, 1 H), 1.90 (dd,  $J = 15.3$ , 4.4 Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.0, 121.2, 119.1 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 317.7$  Hz), 97.9, 82.2, 80.6, 80.4, 59.7, 44.5, 38.1, 31.6, 25.7, 18.1, -5.6;

FTIR (neat) 2956, 2859, 1541, 1419, 1362, 1248, 1215, 1145, 995, 901, 838, 777  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NNaO}_7\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  498.1206, found 498.1208.

**(1S\*,2R\*,4R\*,5R\*,6S\*)-5-Allyl-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (79)**



To a solution of **78** (20.0 mg, 42.0  $\mu$ mol) in DMF (420  $\mu$ L) were added NaCN (3.1 mg, 63.0  $\mu$ mol) and 15-crown-5-ether (12.5  $\mu$ L, 0.630 mmol) at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 1 h, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 30 : 1) to give **79** (12.7 mg, 86%) as white crystals;

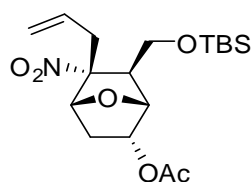
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.64 (ddt, *J* = 17.4, 10.4, 7.2 Hz, 1 H), 5.21 (dd, *J* = 10.4, 0.9 Hz, 1 H), 5.16 (dd, *J* = 17.4, 1.5 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  130.2, 121.2, 120.1, 97.8, 83.0, 80.2, 60.1, 51.5, 37.9, 32.4, 31.5, 25.8, 18.2, -5.5;

FTIR (neat) 2954, 2858, 2245, 1540, 1362, 1255, 1104, 838, 777 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 375.1716, found 375.1714.

**(1R\*,2R\*,4R\*,5R\*,6S\*)-5-Allyl-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl acetate (**82**)**



To a solution of **74** (1.10 g, 3.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.7 mL) were added acetic anhydride (476  $\mu$ L, 4.80 mmol), Et<sub>3</sub>N (669  $\mu$ L, 4.80 mmol) and DMAP (39.1 mg, 0.320 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 min, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **82** (1.20 g, 97%) as white crystals;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.67 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1 H), 5.18 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.99 (ddd, *J* = 10.4, 4.8, 3.9 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1 H), 3.70 (t, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 3.13 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1 H), 2.81 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1 H), 2.71 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, *J* = 15.3, 10.4, 5.7 Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.62 (dd, *J* = 15.3, 3.9 Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H);

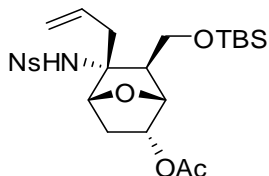
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.8, 130.5, 120.2, 98.1, 80.5, 80.4, 71.3, 60.0, 44.5, 38.0, 31.4, 25.5, 20.4, 17.8, -5.7;

FTIR (neat) 2930, 2858, 1741, 1537, 1472, 1374, 1362, 1232, 1100, 1055, 837, 776 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 386.1999, found 386.1992.

**(1R\*,2R\*,4R\*,5R\*,6S\*)-5-Allyl-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-((2-**

**nitrophenyl)sulfonamido)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl acetate (83)**



To a solution of **82** (1.23 g, 3.20 mmol) in *i*-PrOH (60 mL) were added zinc dust (4.18 g, 64.0 mmol) and 1*N* HCl (32 mL, 32.0 mmol) at 0 °C. The mixture stirred at room temperature for 18 h, quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub>, and filtered. The filtrate was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting amine was subjected to the next step without purification.

To a solution of the amine (1.07 g, 3.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) were added nosyl chloride (1.99 g, 9.00 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.38 mL, 9.90 mmol) and DMAP (36.7 mg, 0.300 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 h, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **83** (1.52 g, 88%) as yellow crystals;

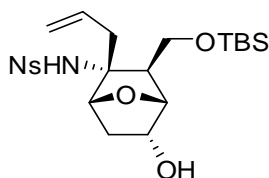
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 5.72 (dddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.6, 6.4 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.04 (dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1 H), 5.01 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1 H), 4.93 (ddd, *J* = 10.8, 4.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.06 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1 H), 3.52 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 2.70 (dd, *J* = 14.6, 6.4 Hz, 1 H), 2.50 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1 H), 2.43 (dd, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.19 (ddd, *J* = 15.2, 10.8, 5.8 Hz, 1 H), 1.91 (dd, *J* = 15.2, 3.8 Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 147.6, 136.6, 133.3, 132.9, 132.4, 130.0, 125.3, 119.7, 82.5, 80.7, 72.4, 68.2, 60.7, 47.0, 37.7, 29.7, 25.6, 20.4, 17.8, -5.6;

FTIR (neat) 2954, 2857, 1739, 1542, 1361, 1345, 1238, 1164, 1105, 1066, 838, 778 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 541.2040, found 541.2034.

**N-((1R\*,2R\*,3S\*,4R\*,5R\*)-2-Allyl-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (84)**



To a solution of **83** (204 mg, 0.370 mmol) in MeOH (2 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51.1 mg, 0.370 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 h, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica

gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **84** (185 mg, 97%) as yellow crystals;

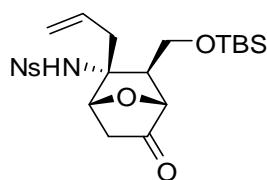
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 5.81 (ddt,  $J$  = 18.0, 10.0, 7.2 Hz, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.08 (dd,  $J$  = 10.0, 1.2 Hz, 1 H), 5.07 (dd,  $J$  = 18.0, 1.2 Hz, 1 H), 4.34 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 4.02 (dd,  $J$  = 9.6, 5.2 Hz, 1 H), 3.55 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 2.76 (dd,  $J$  = 9.6, 5.2 Hz, 1 H), 2.70 (dd,  $J$  = 14.4, 7.2 Hz, 1 H), 2.44 (dd,  $J$  = 14.4, 7.2 Hz, 1 H), 2.09 (ddd,  $J$  = 14.6, 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 1.75 (dd,  $J$  = 14.6, 3.2 Hz, 1 H), 1.36 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.5, 136.5, 133.2, 132.95, 132.91, 130.2, 125.4, 119.5, 83.4, 82.6, 70.6, 68.5, 61.1, 45.6, 38.1, 33.3, 25.8, 18.1, -5.4;

FTIR (neat) 3401, 2955, 2857, 1541, 1360, 1342, 1257, 1164, 1105, 1063, 837, 777  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  497.1778, found 497.1781.

**N-((1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*)-2-Allyl-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**85**)**



To a solution of **84** (130 mg, 0.250 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) were added TEMPO (3.91 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (161 mg, 0.500 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 5 : 1) to give **85** (124 mg, 97%) as yellow crystals;

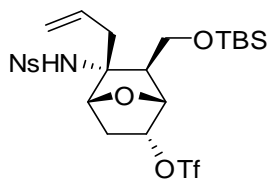
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 5.76 (dddd,  $J$  = 18.4, 10.4, 8.0, 6.0 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 5.13 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 5.09 (brd,  $J$  = 18.4 Hz, 1 H), 4.78 (brd,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 4.32 (s, 1 H), 4.07 (dd,  $J$  = 9.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.62 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H), 2.73 (dd,  $J$  = 14.6, 6.0 Hz, 1 H), 2.59 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1 H), 2.50 (dd,  $J$  = 14.6, 8.0 Hz, 1 H), 2.48 (dd,  $J$  = 17.8, 5.8 Hz, 1 H), 2.31 (dd,  $J$  = 9.6, 5.6 Hz, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.9, 147.5, 136.0, 133.8, 133.3, 131.9, 129.5, 125.6, 120.5, 83.3, 82.0, 67.5, 60.2, 50.9, 39.1, 38.2, 25.7, 18.1, -5.4;

FTIR (neat) 2930, 2857, 1766, 1541, 1416, 1348, 1259, 1165, 1123, 1101, 838, 778  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  495.1621, found 495.1627.

**4-(((1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-2-Allyl-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonic acid (**86**)**



To a solution of **84** (150 mg, 0.300 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (418  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (504  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $-40^\circ\text{C}$  for 1 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 20 : 1) to give **86** (140 mg, 74%) as yellow crystals;

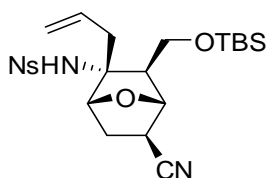
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 5.87 (m, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.22 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 4.59 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 4.44 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.16 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1 H), 3.55 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 2.76 (dd,  $J = 14.1, 6.3$  Hz, 1 H), 2.60 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1 H), 2.37 (dd,  $J = 14.1, 8.1$  Hz, 1 H), 2.28 (ddd,  $J = 14.4, 10.2, 5.4$  Hz, 1 H), 2.12 (dd,  $J = 14.4, 3.3$  Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.3, 135.9, 133.7, 133.3, 132.0, 129.6, 125.7, 120.8, 118.9 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 317.7$  Hz), 83.9, 82.6, 80.6, 67.8, 60.3, 46.0, 38.2, 30.3, 25.6, 18.0,  $-5.5$ ,  $-5.6$ ;

FTIR (neat) 2931, 2858, 1541, 1419, 1362, 1248, 1216, 1146, 1107, 988, 838, 776  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_9\text{S}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  653.1247, found 653.1247.

**4-(((1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-Allyl-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-cyano-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonic acid (**87**)**



To a solution of **79** (20.1 mg, 57.0  $\mu\text{mol}$ ) in *i*-PrOH (1.2 mL) at  $0^\circ\text{C}$  were added zinc dust (74.5 mg, 1.14 mmol) and 1*N* HCl (568  $\mu\text{L}$ , 0.57 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 22 h, quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$ , and filtered. The filtrate was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting amine was subjected to the next step without purification.

To a solution of the amine (18.0 mg, 56.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (570  $\mu\text{L}$ ) were added nosyl chloride (36.9 mg, 0.170 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (26  $\mu\text{L}$ , 0.180 mmol) and DMAP (1.3 mg, 11.0  $\mu\text{mol}$ ). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4.5 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **87** (14.6 mg, 50%) as a yellow oil;

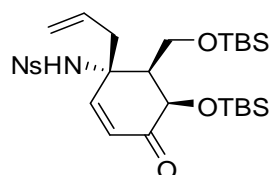
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 5.58 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.58 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H), 3.92 (dd,  $J$  = 9.8, 5.1 Hz, 1 H), 3.47 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1 H), 2.66 (m, 2 H), 2.53 (dd,  $J$  = 14.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.38 (t,  $J$  = 14.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.11 (dd,  $J$  = 9.8, 5.1 Hz, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.7, 136.1, 133.9, 133.4, 131.6, 129.8, 125.7, 121.4, 120.7, 82.9, 81.9, 67.7, 60.8, 54.7, 37.3, 32.8, 30.6, 25.9, 18.2, -5.3, -5.4;

FTIR (neat) 2954, 2929, 2858, 2243, 1542, 1360, 1259, 1165, 1104, 1009, 838, 760  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  530.1757, found 530.1753.

**4-(((1*S*\*,5*R*\*,6*S*\*)-1-Allyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-oxocyclohex-2-en-1-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonic acid (**88**)**



To a solution of **85** (20.5 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400  $\mu\text{L}$ ) was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (97.2  $\mu\text{L}$ , 0.290 mmol) and TBSOTf (55.2  $\mu\text{L}$ , 0.240 mmol) at  $-10^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $-10^\circ\text{C}$  for 2 h. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added to the mixture, which was extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 15 : 1) to give **88** (15.9 mg, 65%) as white crystals;

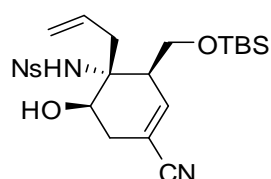
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 6.40 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 5.93 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 5.28 (brd,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H), 5.26 (dd,  $J$  = 17.4, 1.5 Hz, 1 H), 4.36 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 3.94 (dd,  $J$  = 10.2, 4.2 Hz, 1 H), 3.82 (dd,  $J$  = 10.2, 6.8 Hz, 1 H), 2.98 (dd,  $J$  = 14.1, 7.2 Hz, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 2.55 (dd,  $J$  = 14.1, 7.2 Hz, 1 H), 0.85 (s, 18 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s, 6 H), -0.03 (s, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.7, 148.9, 147.7, 136.0, 133.6, 133.0, 131.0, 130.6, 128.3, 125.3, 121.8, 71.0, 61.4, 57.6, 51.5, 42.9, 25.8, 25.7, 18.2, 18.1, -4.8, -5.5, -5.6, -5.7;

FTIR (neat) 2930, 2858, 1694, 1542, 1362, 1257, 1168, 1102, 839, 780, 765  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}_2$   $(\text{M}+\text{H})^+$  611.2643, found 611.2639.

**4-(((2*S*\*,6*R*\*)-1-Allyl-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-cyano-6-hydroxycyclohex-3-en-1-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonic acid (**91**)**



To a solution of **87** (15.3 mg, 30.0  $\mu$ mol) in THF (300  $\mu$ L) were added LHMDS in THF (1.3 M solution, 142  $\mu$ L, 0.180 mmol) at  $-78$   $^{\circ}$ C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $-78$   $^{\circ}$ C for 3 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **91** (12.2 mg, 78%) as a yellow oil;

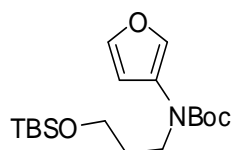
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (m, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 6.32 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.26 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1 H), 5.25 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1 H), 4.21 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H), 3.70 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H), 3.63 (brs, 1 H), 3.16 (brs, 1 H), 2.69 (m, 2 H), 2.39 (m, 2 H), 0.86 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.6, 143.3, 135.8, 133.8, 133.2, 131.6, 130.0, 125.6, 121.7, 118.0, 110.7, 67.8, 64.1, 60.6, 45.9, 35.7, 33.1, 25.7, 18.1,  $-5.7$ ;

FTIR (neat) 3325, 2929, 2858, 2221, 1541, 1421, 1361, 1257, 1165, 1090, 837, 755  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  508.1938, found 508.1936.

#### ***tert*-Butyl (3-(*tert*-butyldimethylsilyl)propyl)(furan-3-yl)carbamate (**95a**)**



To a solution of sodium hydride (abt. 60% oil suspension, 960 mg, 24.0 mmol) in DMF (100 mL) was added 3-aminofuran (3.78 g, 20.0 mmol) at 0  $^{\circ}$ C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 15 min and then (3-bromopropoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (6.05 g, 22.0 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at 0  $^{\circ}$ C, and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 15 : 1) to give **95a** (5.39 g, 76%) as a colorless oil;

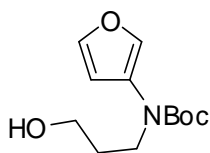
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (brs, 1 H), 7.27 (brs, 1 H), 6.52 (brs, 1 H), 3.65 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 141.4, 132.5, 129.4, 80.7, 77.2, 60.5, 45.9, 31.3, 28.3, 25.9, 18.2,  $-5.5$ ;

FTIR (neat) 2955, 2930, 2858, 1704, 1596, 1472, 1393, 1254, 1215, 1166, 1098, 837, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M}]^+$  355.2179, found 355.2181.

#### ***tert*-Butyl furan-3-yl(3-hydroxypropyl)carbamate (**95**)**



To a solution of **95a** (5.38 g, 15.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) were added AcOH (2.61 mL, 45.6 mmol) and TBAF (1 M solution in THF, 22.8 mL, 22.8 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **95** (3.29 g, 90%) as a yellow oil;

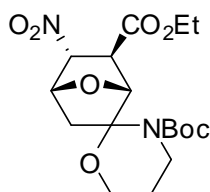
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (brs, 1 H), 7.28 (brs, 1 H), 6.42 (brs, 1 H), 3.72 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 3.59 (brs, 2 H), 1.76 (brs, 2 H), 1.49 (s, 9 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 141.7, 133.1, 128.7, 81.7, 77.2, 58.4, 44.6, 30.6, 28.2;

FTIR (neat) 3421, 2977, 2935, 2885, 1701, 1596, 1408, 1368, 1314, 1243, 1163, 1041, 869, 766  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  242.1392, found 242.1393.

**3'-(*tert*-Butyl) 6-ethyl (1*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-5-nitro-7-oxaspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]oxazinane]-3',6-dicarboxylate (**96**)**



To a solution of **95** (24.1 mg, 0.100 mmol) in THF (2 mL) was added nitroolefin **46** (14.6 mg, 0.100 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **96** (18.2 mg, 59%) as yellow crystals;

$^1\text{H}$  NMR spectra of **96** showed broad signals because of a mixture of rotamers.  $^1\text{H}$  NMR spectra are shown in appendix.

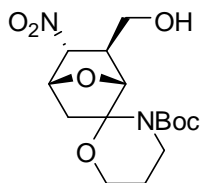
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 155.6, 95.1, 87.8, 81.0, 77.1, 61.6, 60.9, 47.2, 45.0, 44.8, 28.2, 28.0, 24.9, 13.9;

FTIR (neat) 3018, 2978, 1737, 1715, 1551, 1369, 1253, 1216, 1151, 763, 670  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8$   $(\text{M}+\text{H})^+$  387.1767, found 387.1769.

***tert*-Butyl (1*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-6-(hydroxymethyl)-5-nitro-7-oxaspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]oxazinane]-3'-carboxylate (**97**)**





To a solution of **96** (25.4 mg, 65.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (650  $\mu\text{L}$ ) was added slowly diisobutylaluminum hydride in hexane (1.02 M solution, 131 mL, 0.130 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The mixture was stirred for 2 h, quenched with 1N HCl, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 1 : 1) to give **97** (16.5 mg, 73%) as white crystals;

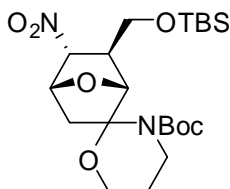
$^1\text{H}$  NMR spectra of **97** showed broad signals because of a mixture of rotamers.  $^1\text{H}$  NMR spectra are shown in appendix.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 94.6, 86.7, 81.3, 75.9, 62.6, 60.6, 60.1, 44.6, 43.0, 27.9, 24.9, 13.8;

FTIR (neat) 3446, 2974, 1705, 1546, 1368, 1251, 1228, 1151, 1058, 1006, 856, 760  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (CI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  345.1662, found 345.1661.

**tert-Butyl (1*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-oxaspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]oxazinane]-3'-carboxylate (**98**)**



To a solution of **97** (240 mg, 0.700 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) were added TBSCl (263 mg, 1.75 mmol) and imidazole (143 mg, 2.10 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 h, quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1) to give **98** (287 mg, 90%) as white crystals;  $^1\text{H}$  NMR spectra of **98** showed broad signals because of a mixture of rotamers.  $^1\text{H}$  NMR spectra are shown in appendix.

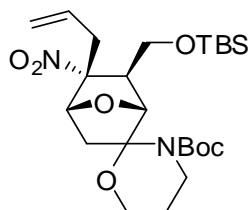
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 94.8, 87.8, 80.8, 76.6, 63.3, 60.8, 44.7, 44.0, 28.0, 25.5, 25.0, 17.9, -5.64, -5.68;

FTIR (neat) 2957, 2858, 1708, 1548, 1473, 1367, 1254, 1151, 1071, 839, 777  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  459.2527, found 459.2520.

**tert-Butyl (1*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-5-allyl-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-7-**

**oxaspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]oxazinane]-3'-carboxylate (**99**)**



To a solution of **98** (287 mg, 0.627 mmol) in DMF (3 mL) were added allyl acetate (338  $\mu$ L, 3.14 mmol), DBU (469  $\mu$ L, 3.14 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (66.0 mg, 94.0  $\mu$ mol) and PPh<sub>3</sub> (49.3 mg, 0.188 mmol) under an Ar atmosphere. The mixture was stirred at 80 °C for 1 h, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl at 0 °C, and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10 : 1) to give **99** (261 mg, 84%) as white crystals;

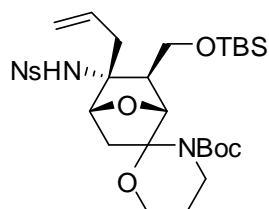
<sup>1</sup>H NMR spectra of **99** showed broad signals because of a mixture of rotamers. <sup>1</sup>H NMR spectra are shown in appendix.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.3, 131.3, 120.0, 98.1, 94.5, 86.6, 80.8, 78.1, 60.8, 46.0, 44.5, 37.8, 36.2, 28.1, 25.6, 24.9, 17.9, -5.6, -5.8;

FTIR (neat) 2956, 2930, 2858, 1711, 1537, 1473, 1362, 1240, 1162, 1006, 839, 776 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 499.2840, found 499.2834.

**4-(((1R\*,4R\*,5R\*,6S\*)-5-Allyl-3'-(tert-butoxycarbonyl)-6-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-oxaspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]oxazinane]-5-yl)amino)-3-nitrobenzenesulfonic acid (**100**)**



To a solution of **99** (29.9 mg, 60.0  $\mu$ mol) in *i*-PrOH (1.2 mL) at 0 °C were added zinc dust (78.4 mg, 1.20 mmol) and 1N HCl (600  $\mu$ L, 0.600 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 17 h, quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub>, and filtered. The filtrate was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting amine was subjected to the next step without purification.

To a solution of the amine (26.5 mg, 57.0  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (570  $\mu$ L) were added nosyl chloride (37.6 mg, 0.170 mmol), Et<sub>3</sub>N (26  $\mu$ L, 0.190 mmol) and DMAP (1.3 mg, 11.0  $\mu$ mol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 23 h, quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 3 : 1)

to give **100** (16.7 mg, 42%) as a yellow oil;

<sup>1</sup>H NMR spectra of **100** showed broad signals because of a mixture of rotamers. <sup>1</sup>H NMR spectra are shown in appendix.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.8, 147.5, 136.9, 133.2, 133.1, 130.1, 125.5, 124.8, 120.7, 98.4, 95.6, 81.6, 80.8, 61.6, 61.2, 44.7, 38.7, 38.2, 31.7, 29.7, 28.2, 25.8, 18.1, -5.5, -5.6;

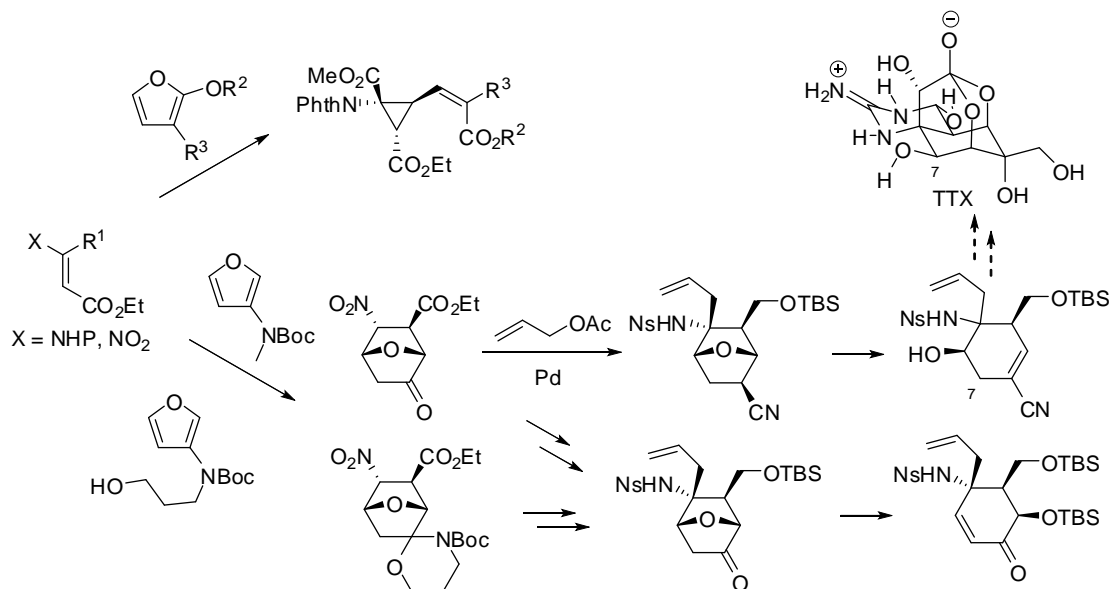
FTIR (neat) 3356, 3013, 2929, 2857, 1710, 1542, 1363, 1257, 1166, 1059, 1003, 839, 757 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 654.2881, found 654.2878.

## References for Chapter 4

- 1) Eggelte, T. A.; Koning, H. D.; Huisman, H. O. *Heterocycles* **1976**, *4*, 19–22.
- 2) (a) Meuche, J.; Rathelot, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Chem. Het. Com.* **2003**, *39*, 989–997. (b) Vanelle, P.; Benakli, K.; Maldonado, J.; Crozet, M. P. *Heterocycles* **1998**, *48*, 181–185. (c) Crozet, M. P.; Surzur, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1023–1026.
- 3) Kolocouris, N.; Foscolos, G. B.; Kolocouris, A.; Marakos, P.; Pouli, N.; Fytas, G.; Ikeda, S.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2896–2902.
- 4) Grenning, A. J.; Tonge, J. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 740–742.
- 5) Budzinska, A.; Sas, W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2021–2030.
- 6) (a) Olsson, C.; Helgesson, S.; Frejd, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1484–1493. (b) Lattanzi, A.; Piccirillo, S.; Scettri, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 713–718. (c) Kondratenko, M.; El, H. H.; Gruselle, M.; Vaissermann, J.; Jaouen, G.; McGlinchey, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6907–6913.
- 7) CCDC 1014750 contains the supplementary crystallographic data which can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- 8) (a) Manabe, A.; Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Synlett* **2012**, 1213–1216. (b) Nishikado, H.; Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Nagase, R.; Tanabe, Y. *Synlett* **2010**, 2087–2092. (c) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258–4261.
- 9) (a) Lysek, R.; Schutz, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2788–2811. (b) Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Drian, C. L. *Synlett* **1990**, 173–185. (c) Drian, C. L.; Vionnet, J. P.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161–167. (d) Drian, C. L.; Vieira, E.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 338–347.
- 10) (a) Kyoo-Hyun, C.; Lee, H. G.; In-Young, C.; Jong-Ryoo, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5937–5939. (b) Indian Pat. Appl., 2006CH01771, 28 Nov 2008
- 11) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269.
- 12) Lucet, D.; Sabelle, S.; Kostelitz, O.; Gall, T. L.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583–2591.

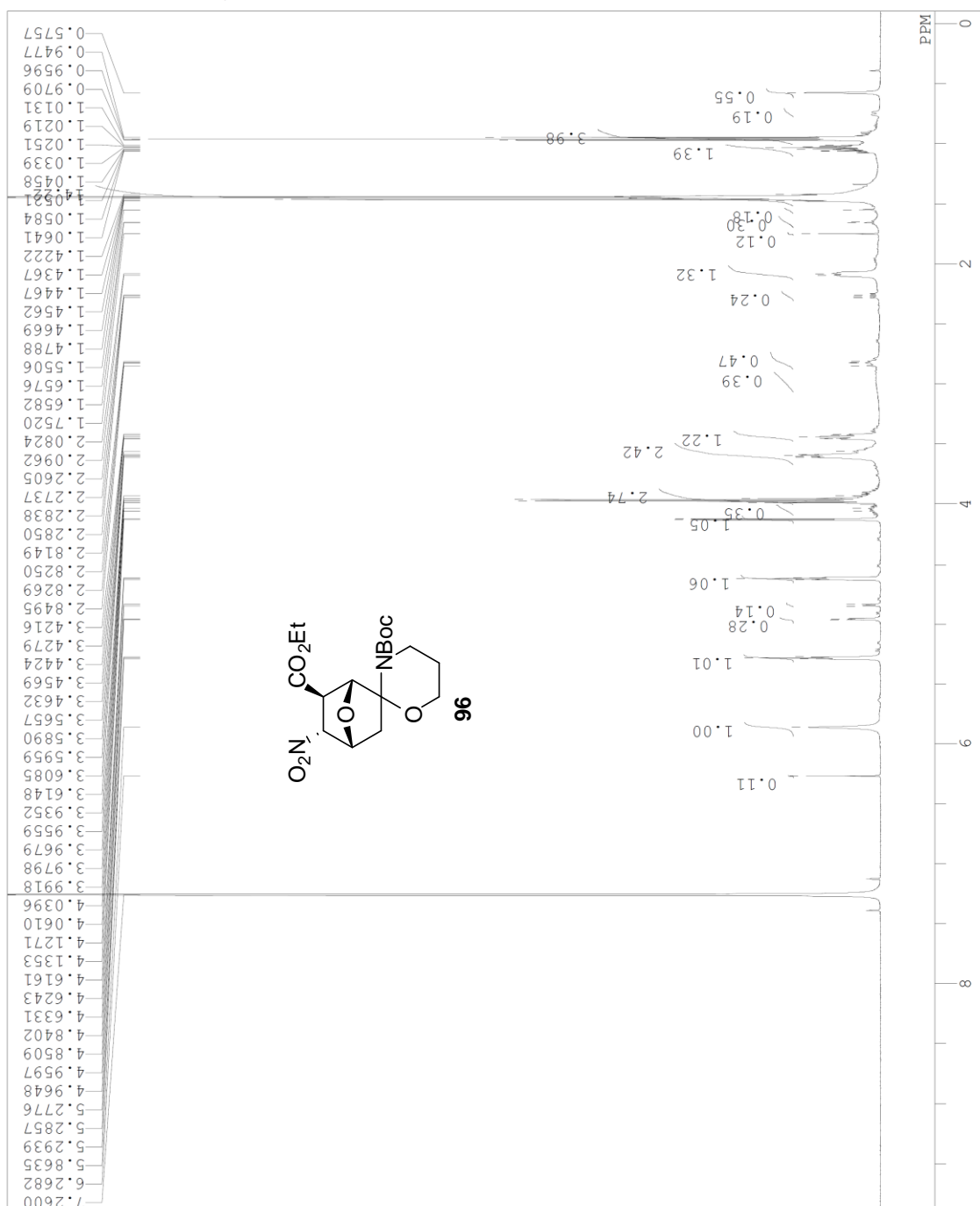
本論文では含窒素電子不足オレフィンとフラン誘導体を用いた DA 反応を鍵とした、テトロドトキシンの合成研究について述べた。第二章ではデヒドロアミノ酸エステルとフランを用いた DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格構築の試みについて述べた。DA 生成物を得るには至らなかったが、新規の熱的シクロプロパン化反応を見出すことができた。本反応は無溶媒、無触媒で進行し、含窒素 4 級炭素を含む高度に官能基化されたシクロプロパン体を 1 段階で合成できた。第三章ではニトロオレフィンとフランとの DA 反応によるオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の構築について述べた。基質調査したところ、2 置換ニトロオレフィンと 3-ヘテロ置換フランとを組み合わせることにより、位置及び立体選択的に DA 反応を進行させることに成功した。量的供給の問題は、安定なメチルアミノフランを代用することによって解決できた。第四章では、DA 反応によって得られたケトエステル体を用いた鍵中間体の合成について述べた。含窒素 4 級炭素はモデル実験により確立した Tsuji-Trost 反応を適用することによって立体選択的に構築した。鍵中間体への誘導はケトン及び、ニトリル基を足がかりとしたオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の開環を用いることで TTX の酸化段階、あるいは全ての炭素骨格を満足する鍵中間体の合成に成功した。水酸基をたらしたフランを初期の DA 反応に適用することでスピロヘミアミナール体へ誘導し、ケトン体を効率的に合成できた。今後は、得られたニトリル体の 7 位に対する水酸基の導入、あるいはケトン体に対する C1 増炭を行ったのち、 $\delta$ ラクトン部位の構築を計画している。また、初期の DA 反応に不斉有機触媒を適用することで不斉合成へと展開していく予定である。

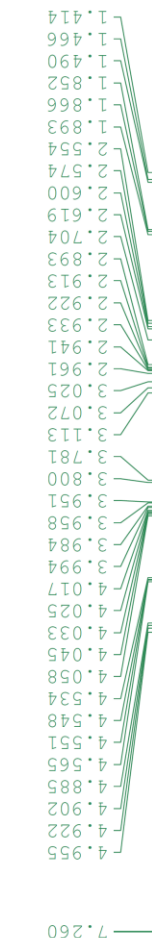


C:\Documents and Settings\T  
Manabe-140122\_1H\_C6D6\_temp2  
2014/Jan/21 19:40:56  
1H

DFILE  
COMNT  
DATIM  
OBNUC  
EXMOD  
OBFQ  
OBSET  
OBFIN  
POINT  
FREQU  
SCANS  
ACQTM  
PD  
PW1  
IRNUC  
CTEMP  
SLVNT  
EXREF  
BF  
RGAIN

600.13 MHz  
0.00 KHz  
9984.1 Hz  
32768  
12376.2 Hz  
4  
2.648 sec  
1.000 sec  
10.2 us  
OFF  
24.9 c  
CDCL3  
7.26 ppm  
0.62 Hz  
102





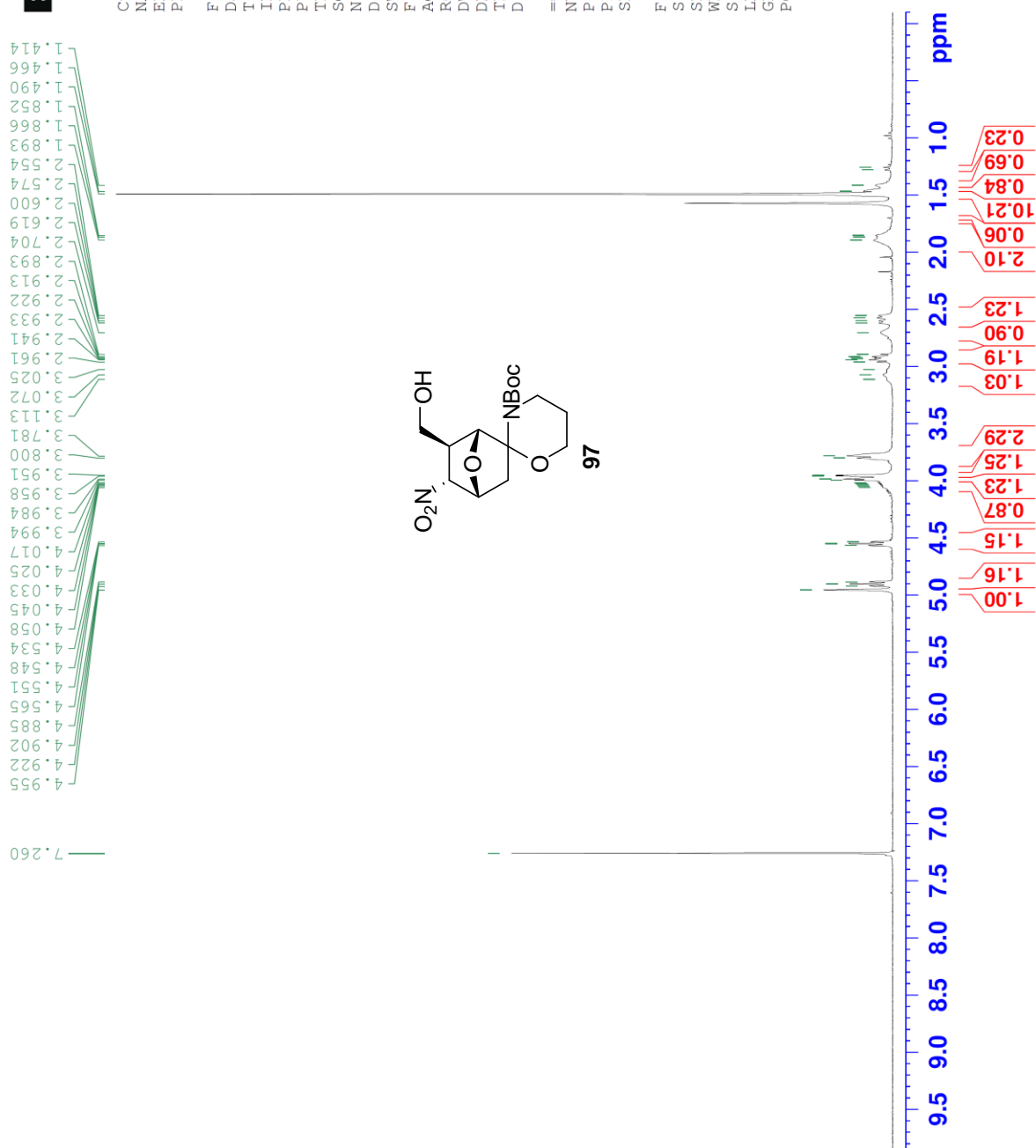
Current Data Parameters	
NAME	MA141009 spiro OH
EXPNO	10
PROCNO	1

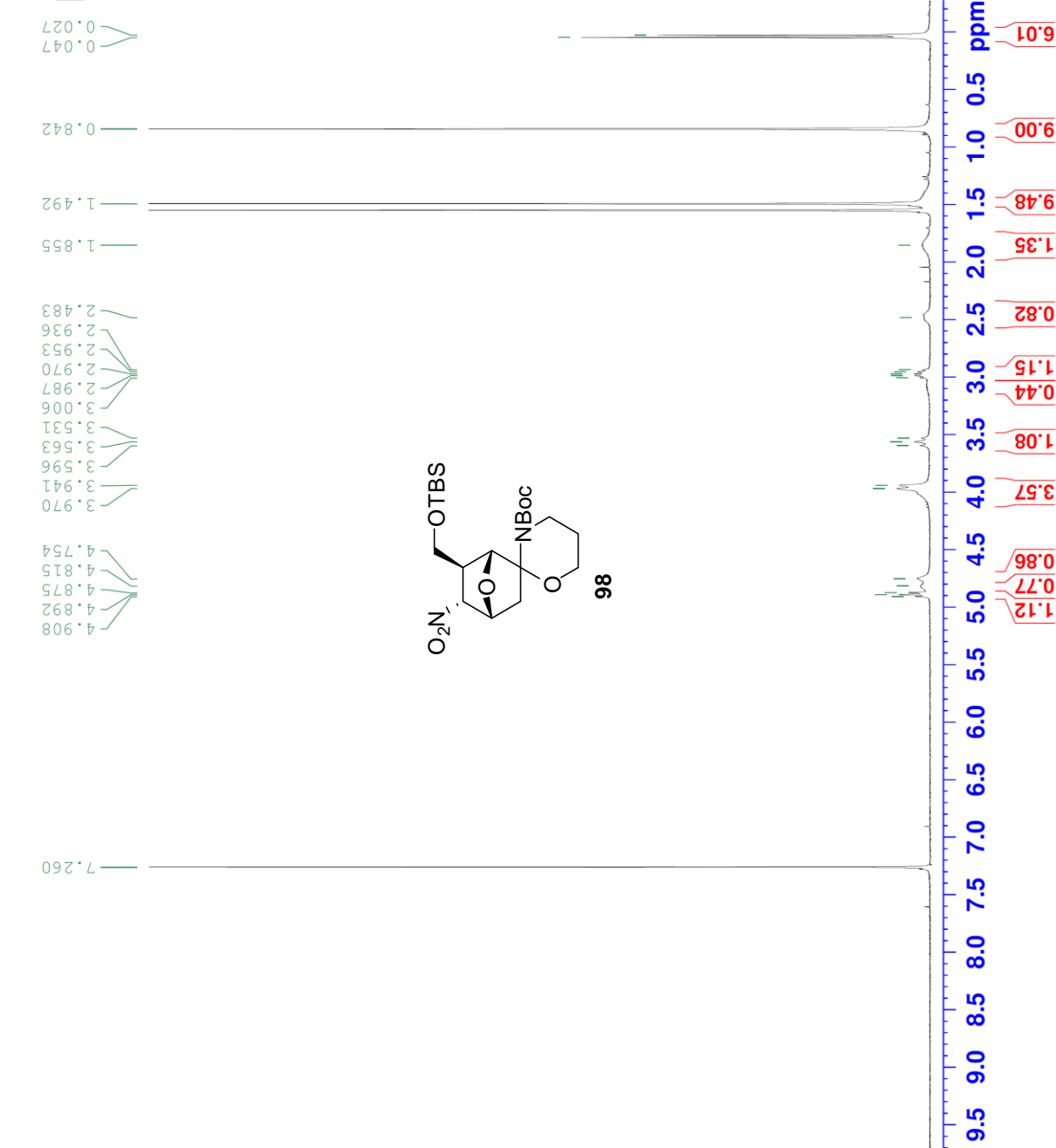
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20141009

INSTRUM	av300	13.57
PROBHD	5 mm PABO BB-	
PULPROG	zg30	
TD	65536	
SOLVENT	CDCl3	
NS	16	
DS	2	
SSWH	6188.119 Hz	
FFIDRES	0.094423 Hz	
AQ	5.2953587 sec	
RG	203	
RDW	80.800 usec	
DE	6.50 usec	
TE	294.2 K	
D1	1.00000000 sec	

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         15.00 usec
PLW1      7.5000000 W
SFO1     300.1318534 MHz
```

F2 - Processing parameters	
SI	32768
SF	300.1300064 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00







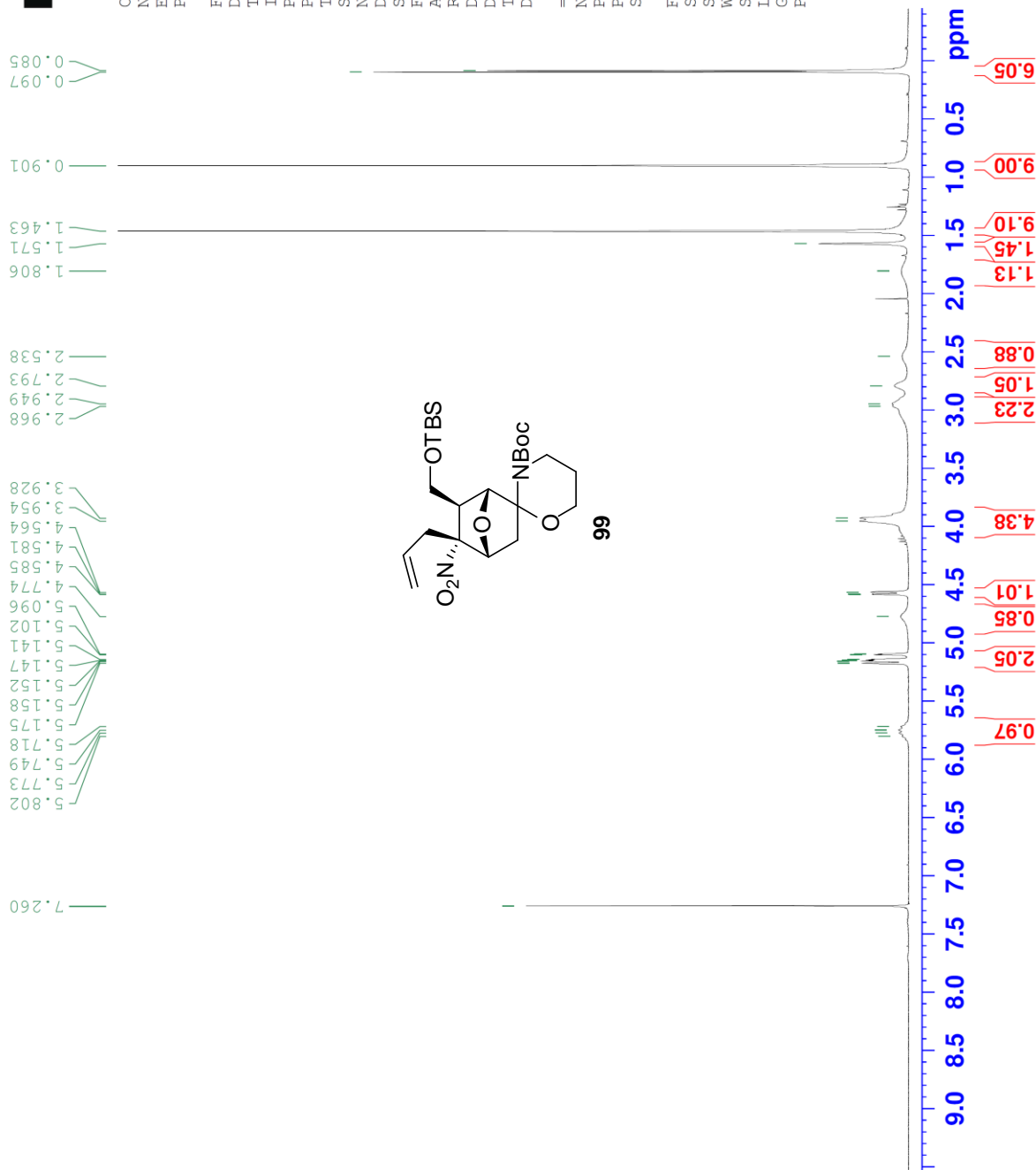


Current Data Parameters  
 NAME 2170 0408-2  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140408  
 Time 10.04  
 INSTRUM av300  
 PROBHD 5 mm FAPBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 2  
 SWH 6188.119 Hz  
 FIDRES 0.094423 Hz  
 AQ 5.2953587 sec  
 RG 203  
 DW 80.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 292.2 K  
 D1 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 7.5000000 W  
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300065 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0  
 GB 0  
 PC 1.00



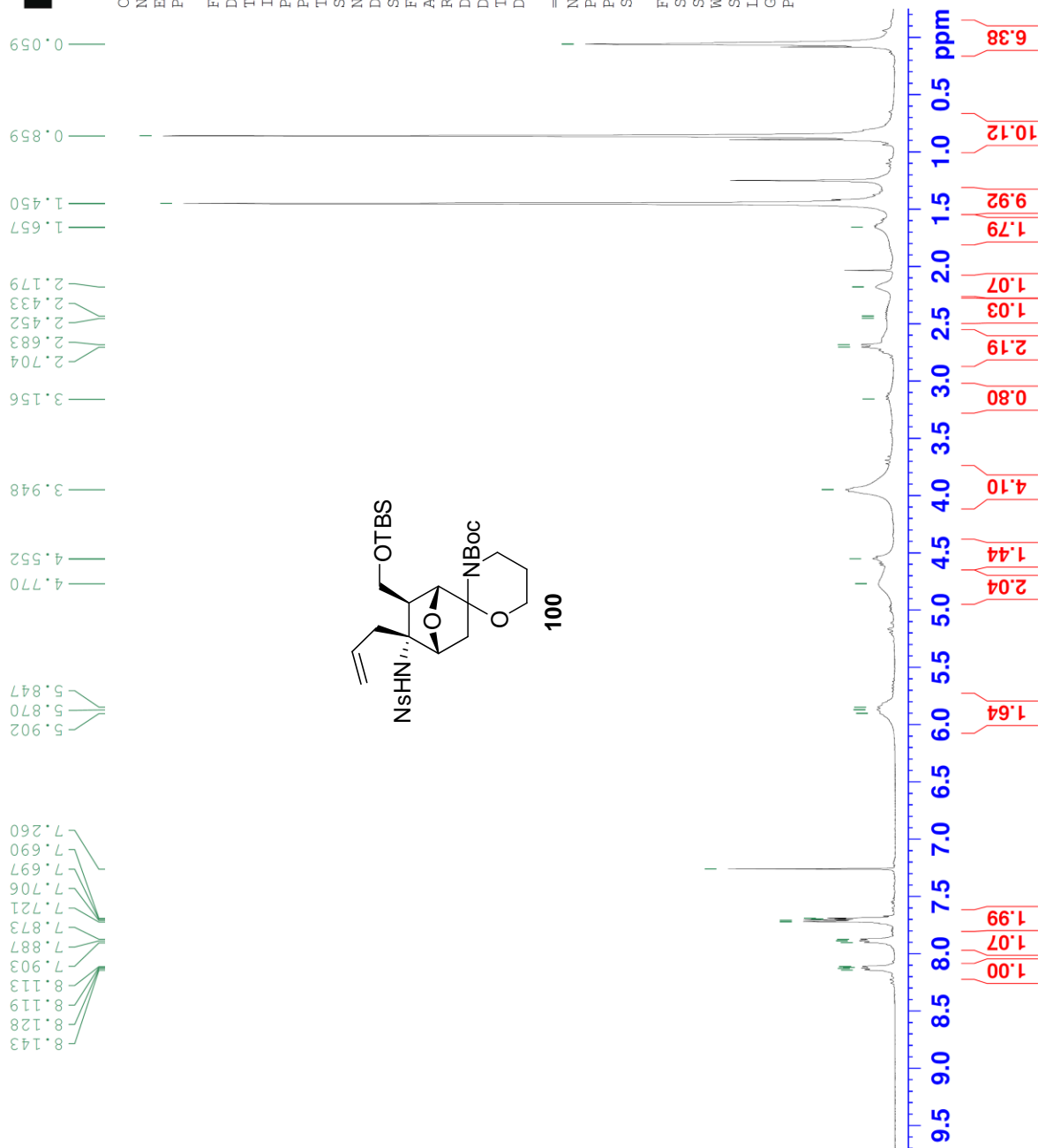


Current Data Parameters  
 NAME MA140910 spiro  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140910  
 Time 15.04  
 INSTRUM av300  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDC13  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 6188.119 Hz  
 FIDRES 0.094423 Hz  
 AQ 5.2953587 sec  
 RG 90.5  
 DW 80.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 294.8 K  
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PLW1 7.5000000 W  
 SF01 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300063 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



## 研究業績

### 論文リスト

“Stereoselective Total Synthesis of Insect Juvenile Hormones, JH 0 and JH I”

Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfuné

*Synlett*, **2012**, 1213–1216.

“Toward the Total Synthesis of Tetrodotoxin: Stereoselective Construction of the 7-Oxanorbornane Intermediate”

Atsushi Manabe, Yasufumi Ohfuné, and Tetsuro Shinada

*Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6077–6080.

“Synthesis of Highly Functionalized  $\alpha$ -2,3-Methanoamino Acids by Cyclopropanation Reaction using 2-Alkoxyfuran”

Atsushi Manabe, Ryotaro Matsumoto, and Tetsuro Shinada

*In preparation*

### 国際会議におけるポスター発表

“Synthetic Study of Juvenile Hormone I”

○Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné

The 15th Osaka City University International Conference on Spin Chemistry and Dynamic Molecular Science & Research Meeting of Dynamic Molecular Device, Osaka, 2011, Janually, PP06

“Synthetic Study of Juvenile Hormone I”

○Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné

The 3rd International Conference of the OCU Advanced Research Institute for Natural Science and Technology (OCARINA), Osaka, 2011, March

“Synthetic Study of Tetrodotoxin”

○Atsushi Manabe and Tetsuro Shinada

The 2013 OCARINA Annual International Meeting, Osaka, 2013, March

“Stereoselective Synthseis of (*E*)-Dehydroamino Acid Ester Using”

$\alpha$ -(Diphenylphophono)glycine Derivatives”

○Yoko Yasuno, Makoto Hamada, Takeshi Yamada, Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. “Frontier of Medicinal Science” (AIMECS 11), Tokyo, 2011, November, 2P-155

“Synthetic Study of Tetrodotoxin”

○Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné

The Twelfth International Kyoto Conference on Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Kyoto, 2012, November, PA-090

“Synthetic Study of Tetrodotoxin by Diels–Alder Reaction of Furan”

○Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, Yasufumi Ohfuné

The 17th Osaka City University International Symposium, Osaka, 2013, February, P-7

国内学会における口頭発表

「繰り返しユニット連結反応による鎖状テルペン類の立体選択的合成」

○真鍋敦・貝原加奈子・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学、2011 年 3 月、4A4-16

「繰り返しユニット連結反応による鎖状テルペン類の立体選択的合成」

○真鍋敦・貝原加奈子・品田哲郎・大船泰史

第 55 回テルペンおよび精油化学に関する討論会、筑波大学、2011 年 11 月、1A II -7

「繰り返し連結反応を用いた鎖状テルペンアナログの合成」

○安藤祐美・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 92 春季年会、慶應義塾大学、2012 年 3 月、3E2-18

「鎖状テルペン側鎖置換型 JHSB3 アナログの合成」

○安藤祐美・御前公美・村田悠輔・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

第 56 回テルペンおよび精油化学に関する討論会、鹿児島大学、2012 年 10 月、27A II -4

「鎖状テルペン側鎖置換型 JHSB3 アナログの合成」

○安藤祐美・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 93 春季年会、立命館大学、2013 年 3 月、4D2-32

「電子不足オレフィンとフラン誘導体を用いたシクロプロパン化反応」

○松本遼太郎・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 93 春季年会、立命館大学、2013 年 3 月、4D1-42

「テトロドトキシンの短段階合成研究」

○真鍋敦・上田翔太・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学、2014 年 3 月、3H6-39

国内学会におけるポスター発表

「JHI の合成研究」

○真鍋敦・貝原加奈子・品田哲郎・大船泰史

第 37 回有機反応懇談会、京都大学、2010 年 8 月、P-19

「立体選択的 *E*-デヒドロアミノ酸エステルの合成研究」

○保野陽子・濱田まこと・山田健・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

第 38 回有機反応懇談会、大阪府立大学、2011 年 8 月、P-02

「幼若ホルモン(JHSB3)側鎖置換型アナログの合成」

○安藤祐美・御前公美・村田悠輔・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

第 39 回有機反応懇談会、関西大学、2012 年 8 月、P-04

「テトロドトキシンの短段階合成研究」

○真鍋敦・大船泰史・品田哲郎

第 33 回有機合成若手セミナー、神戸大学、2013 年 8 月、P-43

「Furan Diels–Alder 反応を鍵とするテトロドトキシンの全合成研究」

真鍋敦・○上田翔太・品田哲郎

第 44 回複素環化学討論会、札幌市民ホール、2014 年 9 月、1P-22

## 謝辞

本研究は大阪市立大学大学院理学研究科分子変換学研究室において行われたものであり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました恩師、品田哲郎教授、大船泰史名誉教授に深謝いたします。また、種々有益な御助言および御指導を賜りました坂口和彦准教授に深謝いたします。また、本博士論文の副査をしていただきました飯尾英夫教授、森本善樹教授に感謝いたします。

NMR 依頼測定でお世話になりました土江松美博士、質量分析依頼測定でお世話になりました分析技術職員の方々、X 線結晶構造解析を行って頂きました田中里佳博士に感謝いたします。

研究室生活を有意義なものにくださいました、分子変換学研究室の先輩、同輩、後輩諸氏に感謝致します。特に、第二章熱的シクロプロパン化反応の共同研究者である松本遼太郎氏に心より感謝いたします。

研究生活を経済的に支援して頂きました小野薬品工業株式会社ならびに日本学生支援機構に感謝いたします。

最後に、九年間にわたる学生生活を支えて頂いた家族の深い愛情と理解に心から感謝いたします。

本論文の完成は、以上の方々のご指導、ご助言およびご助力無くして有り得なかった事を心より感謝するとともに、ここに厚く御礼申し上げます。

2015 年 3 月